26. 3. 2004

日本国特許庁 JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application:

2003年 3月26日

出 願 番 号 Application Number:

特願2003-126022

[ST. 10/C]:

[JP2003-126022]

出 願 人
Applicant(s):

三菱ウェルファーマ株式会社 サノフィーサンテラボ



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

特許庁長官 Commissioner, Japan Patent Office 2004年 4月30日





【書類名】 特許願

【整理番号】 A31199M

【特記事項】 特許法第36条の2第1項の規定による特許出願

【提出日】 平成15年 3月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 三菱ウェルフ

ァーマ株式会社東京本社内

【氏名】 渡邉 和俊

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 三菱ウェルフ

ァーマ株式会社東京本社内

【氏名】 上原 史朗

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 三菱ウェルフ

ァーマ株式会社東京本社内

【氏名】 比企 紳介

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 三菱ウェルフ

ァーマ株式会社東京本社内

【氏名】 横島 聡

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 三菱ウェルフ

ァーマ株式会社東京本社内

【氏名】. 臼井 義浩

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 三菱ウェルフ

ァーマ株式会社東京本社内

【氏名】 照田 文

【発明者】

東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号 三菱ウェルフ 【住所又は居所】

ァーマ株式会社東京本社内

【氏名】

小原 利行

【特許出願人】

【識別番号】 000006725

【氏名又は名称】

三菱ウェルファーマ株式会社

【特許出願人】

【識別番号】

399050909

【氏名又は名称】 サノフィーサンテラボ

【代理人】

【識別番号】 110000109

【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

【代表者】

今村 正純

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 170347

【納付金額】

35,000円

【その他】

サノフィーサンテラボはフランス国の法律に基づく法人

【提出物件の目録】

【物件名】

外国語明細書 1

【物件名】

外国語要約書 1

【書類名】 外国語明細書

1. TITLE OF INVENTION

3-SUBSTITUTED-4-PYRIMIDONE DERIVATIVES

2. CLAIMS

1. A pyrimidone derivative represented by formula (I) or a salt thereof, or a solvate thereof or a hydrate thereof:

$$(X)_{m} \longrightarrow N \longrightarrow N$$

$$(Y)_{n} \longrightarrow N \longrightarrow N$$

$$(X)_{m} \longrightarrow N$$

wherein R represents a C1-C12 alkyl group which may be substituted; the ring of:

represents piperazine ring or piperidine ring;

each X independently represents a C₁-C₈ alkyl group which may be substituted, an optionally partially hydrogenated C₆-C₁₀ aryl ring which may be substituted, an indan ring which may be substituted, an optionally substituted heterocyclic ring having 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of oxygen atom, sulfur atom, and nitrogen atom, and having 5 to 10 ring-constituting atoms in total or X¹-CO-wherein X¹ represents a C₆-C₁₀ aryl ring which may be substituted or a C₁-C₈ alkyl group which may be substituted;

m represents an integer of 1 to 3;

each Y independently represents a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted, Y¹-CO- wherein Y¹ represents a C₆-C₁₀ aryl ring which may be substituted or a C₁-C₈ alkyl group which may be substituted or Y²-O-CO- wherein Y² represents a C₁-C₈ alkyl group which may be substituted; n represents an integer of 0 to 8;

when X and Y or two Y groups are attached on the same carbon atom, they may combine to each other to form a C_2 - C_6 alkylene group; and when m is 1, n is 0 and X is X^1 -CO-, then:

- (1) X does not bind to 3-position of unsubstituted 1-piperazinyl group or does not bind to 3-position of a 4-alkyl-1-piperazinyl group; or
- (2) X does not bind to 3-position or 4-position of non-substituted 1-piperidinyl group.
- 2. The pyrimidone derivative or the salt thereof, or the solvate thereof or the hydrate thereof according to claim 1 having the following formula(II):

$$(X)_{p} \bigvee_{X \neq Q} (Y)_{r} (X)_{q} (Y)_{r}$$

wherein R, X and Y are the same as those defined in claim 1; p is 0 or 1; q is 0 or 1; r is an integer of 0 to 6; p+q is 1 or 2; and Z represents N or CZ¹ wherein Z¹ represents hydrogen atom or Y.

- 3. The pyrimidone derivative or the salt thereof, or the solvate thereof or the hydrate thereof according to claim 2, wherein R is a C₁-C₃ alkyl group which may be substituted by a C₃-C₈ cycloalkyl group.
- 4. The pyrimidone derivative or the salt thereof, or the solvate thereof or the hydrate thereof according to claim 3, wherein R is methyl group or ethyl group; Y is in 3-, 4- or 5-position of the piperazine ring or the piperidine ring; p+q is 1; and r is an integer of 0 to 3.
- 5. The pyrimidone derivative or the salt thereof, or the solvate thereof or the hydrate thereof according to claim 4, wherein X is a C1-Cs alkyl group which may be substituted or a C6-C10 aryl ring which may be substituted; Y is a C1-C6 alkyl group which may be substituted; p is 1; q is 0; r is an integer of 0 to 3; and Z is N or CH.

- 6. The pyrimidone derivative or the salt thereof, or the solvate thereof or the hydrate thereof according to claim 5, wherein X is a benzene ring which may be substituted, a benzyl group which may be substituted; Y is a methyl group which may be substituted; Z is N and r is 0 or 1.
- 7. The pyrimidone derivative or the salt thereof, or the solvate thereof or the hydrate thereof according to claim 4, wherein X is a benzene ring which may be substituted, a benzyl group which may be substituted, a benzoyl group which may be substituted, or a benzisothiazol ring which may be substituted; Y is a methyl group which may be substituted; Z is N and p is 0.
- 8. The pyrimidone derivative or the salt thereof, or the solvate thereof or the hydrate thereof according to claim 4, wherein X is a C₁-C₈ alkyl group substituted by a benzene ring which may be substituted or a benzene ring which may be substituted; Y is a hydroxy group, a cyano group, or Y¹-CO- wherein Y¹ is a C₁-C₈ alkyl group; Z is CH or C-Y and r is 0 or 1.
- 9. The pyrimidone derivative or the salt thereof, or the solvate thereof or the hydrate thereof according to claim 8, wherein X is a benzyl group which may be substituted or a benzene ring which may be substituted; Y is a hydroxy group, a cyano group, or an acetyl group; Z is CH or C-Y and r is 0 or 1.
- 10. A pyrimidone derivative which is selected from the group consisting of: 2-(3-Phenylpiperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one; 2-(3-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one; 2-(3-(3-Fluorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one; 2-(3-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one; 2-(3-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one; one;
- 2-(3-(3-Chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one:
- 2-(3-(2-Chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Bromophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one; 2-(3-(3-Bromophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one; 2-(3-(2-Bromophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;

- 2-(3-(4-Cyanophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(3-Cyanophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2-Cyanophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(3-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one:
- 2-(3-(6-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- (S)-2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- (R)-2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(5-Bromo-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,6-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyridyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,4-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyridyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,5-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,6-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-

pyrimidin-4-one;

- 2-(3-(2,4-Difluoro-6-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(1-Naphthyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2-Naphthyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(Benzofuran-2-yl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(Pyrrolidin-1-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2-methoxy-5-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(Phenyl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(4-Fluorophenyl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(4-Methoxyphenyl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(2-Methoxyphenyl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(Morpholin-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- (S)-2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- (R)-2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-

- pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-Acetyl-3-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-Benzyl-3-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-(4-Fluorophenyl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-(6-Fluorobenofuran-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(Benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- (S)-2-(3-(Benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- (R)-2-(3-(Benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(6-Fluorobenzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-(6-Fluorobenzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-(5-Methylbenofuran-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one; and
- 2-(4-(6-Fluorobenzothiophene-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one
- or a salt thereof, or a solvate thereof or a hydrate thereof.
- 11. A medicament comprising as an active ingredient a substance selected from the group consisting of the pyrimidone derivative represented by formula (I) and a salt thereof, and a solvate thereof and a hydrate thereof according to claim 1.
- 12. A tau protein kinase 1 inhibitor selected from the group consisting of the pyrimidone derivative represented by formula (I) and a salt thereof, and a solvate thereof and a hydrate thereof according to claim 1.
- 13. The medicament according to claim 11 which is used for preventive and/or therapeutic treatment of a disease caused by tau protein kinase 1 hyperactivity.

- 14. The medicament according to claim 11 which is used for preventive and/or therapeutic treatment of a neurodegenerative disease.
- 15. The medicament according to claim 14, wherein the neurodegenerative disease is selected from the group consisting of Alzheimer disease, ischemic cerebrovascular accidents, Down syndrome, cerebral bleeding due to cerebral amyloid angiopathy, progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalitis, Guam parkinsonism-dementia complex, Lewy body disease, Pick's disease, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, vascular dementia, traumatic injuries, brain and spinal cord trauma, peripheral neuropathies, retinopathies and glaucoma.
- 16. The medicament according to claim 11, wherein the disease is selected from the group consisting of non-insulin dependent diabetes, obesity, manic depressive illness, schizophrenia, alopecia, breast cancer, non-small cell lung carcinoma, thyroid cancer, T or B-cell leukemia, and a virus-induced tumor.

3. DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION

Technical Field

The present invention relates to compounds that are useful as an active ingredient of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of diseases mainly caused by abnormal activity of tau protein kinase 1, such as neurodegenerative diseases (e.g. Alzheimer disease).

Background Art

Alzheimer disease is progressive senile dementia, in which marked cerebral cortical atrophy is observed due to degeneration of nerve cells and decrease of nerve cell number. Pathologically, numerous senile plaques and neurofibrillary tangles are observed in brain. The number of patients has been increased with the increment of aged population, and the disease arises a serious social problem. Although various theories have been proposed, a cause of the disease has not yet been elucidated. Early resolution of the cause has been desired.

It has been known that the degree of appearance of two characteristic

pathological changes of Alzheimer disease well correlates to the degree of intellectual dysfunction. Therefore, researches have been conducted from early 1980's to reveal the cause of the disease through molecular level investigations of components of the two pathological changes. Senile plaques accumulate extracellularly, and β amyloid protein has been elucidated as their main component (abbreviated as "Aβ" hereinafter in the specification: Biochem. Biophys. Res. Commun., 120, 855 (1984); EMBO J., 4, 2757 (1985); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4245 (1985)). In the other pathological change, i.e., the neurofibrillary tangles, a double-helical filamentous substance called paired helical filament (abbreviated as "PHF" hereinafter in the specification) accumulate intracellularly, and tau protein, which is a kind of microtubule-associated protein specific for brain, has been revealed as its main component (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 4506 (1988); Neuron, 1, 827 (1988)).

Furthermore, on the basis of genetic investigations, presentilins 1 and 2 were found as causative genes of familial Alzheimer disease (Nature, 375, 754 (1995); Science, 269, 973 (1995); Nature. 376, 775 (1995)), and it has been revealed that presence of mutants of presentilins 1 and 2 promotes the secretion of A β (Neuron, 17, 1005 (1996); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 2025 (1997)). From these results, it is considered that, in Alzheimer disease, A β abnormally accumulates and agglomerates due to a certain reason, which engages with the formation of PHF to cause death of nerve cells. It is also expected that extracellular outflow of glutamic acid and activation of glutamate receptor responding to the outflow may possibly be important factors in an early process of the nerve cell death caused by ischemic cerebrovascular accidents (Sai-shin Igaku [Latest Medicine], 49, 1506 (1994)).

It has been reported that kainic acid treatment that stimulates the AMPA receptor, one of glutamate receptor, increases mRNA of the amyloid precursor protein (abbreviated as "APP" hereinafter in the specification) as a precursor of A β (Society for Neuroscience Abstracts, 17, 1445 (1991)), and also promotes metabolism of APP (The Journal of Neuroscience, 10, 2400 (1990)). Therefore, it has been strongly suggested that the accumulation of A β is involved in cellular death due to ischemic cerebrovascular disorders. Other diseases in which abnormal

accumulation and agglomeration of A β are observed include, for example, Down syndrome, cerebral bleeding due to solitary cerebral amyloid angiopathy, Lewy body disease (Shin-kei Shinpo [Nerve Advance], 34, 343 (1990); Tanpaku-shitu Kaku-san Koso [Protein, Nucleic Acid, Enzyme], 41, 1476 (1996)) and the like. Furthermore, as diseases showing neurofibrillary tangles due to the PHF accumulation, examples include progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalitis, Guam parkinsonism-dementia complex, Lewy body disease and the like (Tanpakushitu Kakusan Koso [Protein, Nucleic Acid, Enzyme], 36, 2 (1991); Igaku no Ayumi [Progress of Medicine], 158, 511 (1991); Tanpakushitu Kakusan Koso [Protein, Nucleic Acid, Enzyme], 41, 1476 (1996)).

The tau protein is generally composed of a group of related proteins that forms several bands at molecular weights of 48-65 kDa in SDS-polyacrylamide gel electrophoresis, and it promotes the formation of microtubules. It has been verified that tau protein incorporated in the PHF in the brain suffering from Alzheimer disease is abnormally phosphorylated compared with usual tau protein (J. Biochem., 99. 1807 (1986); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 4913 (1986)). An enzyme catalyzing the abnormal phosphorylation has been isolated. The protein was named as tau protein kinase 1 (abbreviated as "TPK1" hereinafter in the specification), and its physicochemical properties have been elucidated (Seikagaku [Biochemistry], 64, 308 (1992); J. Biol. Chem., 267, 10897 (1992)). Moreover, cDNA of rat TPK1 was cloned from a rat cerebral cortex cDNA library based on a partial amino acid sequence of TPK1, and its nucleotide sequence was determined and an amino acid sequence was deduced (Japanese Patent Un-examined Publication [Kokai] No. 6-239893/1994). As a result, it has been revealed that the primary structure of the rat TPK1 corresponds to that of the enzyme known as rat GSK-3 β (glycogen synthase kinase 3β , FEBS Lett., 325, 167 (1993)).

It has been reported that A β , the main component of senile plaques, is neurotoxic (Science, 250, 279 (1990)). However, various theories have been proposed as for the reason why A β causes the cell death, and any authentic theory has not yet been established. Takashima et al. observed that the cell death was caused by A β treatment of fetal rat hippocampus primary culture system, and then

found that the TPK1 activity was increased by A β treatment and the cell death by A β was inhibited by antisense of TPK1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 7789 (1993); Japanese Patent Un-examined Publication [Kokai] No. 6-329551/1994).

In view of the foregoing, compounds which inhibit the TPK1 activity may possibly suppress the neurotoxicity of A β and the formation of PHF and inhibit the nerve cell death in the Alzheimer disease, thereby cease or defer the progress of the disease. The compounds may also be possibly used as a medicament for therapeutic treatment of ischemic cerebrovascular disorder, Down syndrome, cerebral amyloid angiopathy, cerebral bleeding due to Lewy body disease and the like by suppressing the cytotoxicity of A eta . Furthermore, the compounds may possibly be used as a medicament for therapeutic treatment of neurodegenerative diseases such as progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalitis, Guam parkinsonism-dementia complex, Lewy body disease, Pick's disease, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, vascular dementia, acute stroke and traumatic injuries, brain and spinal cord trauma, peripheral neuropathies, retinopathies and glaucoma; non-insulin dependent diabetes (such as diabetes type II), and obesity, manic depressive illness, schizophrenia, alopecia, cancers such as breast cancer, non-small cell lung carcinoma, thyroid cancer, T or B-cell leukemia and several virus-induced tumors.

As structurally similar compounds to the compounds of the present invention represented by formula (I) described later, compounds represented by the following formula (A) are known;

wherein R represents 2,6-dichlorobenzyl group, 2-(2-chlorophenyl)ethylamino

group, 3-phenylpropylamino group, or 1-methyl-3-phenylpropylamino group (WO98/24782). The compounds represented by formula (A) are characterized to have 4-fluorophenyl group at the 5-position of the pyrimidine ring and a hydroxy group at the 4-position, and not falling within the scope of the present invention. Moreover, main pharmacological activity of the compounds represented by formula (A) is anti-inflammatory effect, whereas the compounds of the present invention represented by formula (I) are useful as a TPK1 inhibitor or a medicament for therapeutic treatment of neurodegenerative diseases, and therefore, their pharmacological activities are totally different to each other.

Patent Document 1: WO 00/18758

Patent Document 2: WO 01/70728

Patent Document 3: WO 01/70729

Object to be Achieved by the Invention

An object of the present invention is to provide compounds useful as an active ingredient of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of diseases such as Alzheimer disease. More specifically, the object is to provide novel compounds useful as an active ingredient of a medicament that enables radical prevention and/or treatment of the neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease by inhibiting the TPK1 activity to suppress the neurotoxicity of A β and the formation of the PHF and by inhibiting the death of nerve cells.

Means to Achieve the Object

In order to achieve the foregoing object, the inventors of the present invention conducted screenings of various compounds having inhibitory activity against the phosphorylation of TPK1. As a result, they found that compounds represented by the following formula (I) had the desired activity and were useful as an active ingredient of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of the aforementioned diseases. The present invention was achieved on the basis of these findings.

The present invention thus provides 3-substituted-4-pyrimidone

derivatives represented by formula (I) or salts thereof, or solvates thereof or hydrates thereof:

$$(X)_{m} \xrightarrow{N} \underset{R}{\overset{N-}{\underset{N}{\bigvee}}} 0$$

wherein R represents a C₁-C₁₂ alkyl group which may be substituted; the ring of:

 $\binom{N}{2}$

represents piperazine ring or piperidine ring;

each X independently represents a C_1 - C_8 alkyl group which may be substituted, an optionally partially hydrogenated C_6 - C_{10} aryl ring which may be substituted, an indan ring which may be substituted, an optionally substituted heterocyclic ring having 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of oxygen atom, sulfur atom, and nitrogen atom, and having 5 to 10 ring-constituting atoms in total or X^1 -CO- wherein X^1 represents a C_6 - C_{10} aryl ring which may be substituted or a C_1 - C_8 alkyl group which may be substituted;

m represents an integer of 1 to 3;

each Y independently represents a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted, Y¹-CO- wherein Y¹ represents a C₆-C₁₀ aryl ring which may be substituted or a C₁-C₈ alkyl group which may be substituted or Y²-O-CO- wherein Y² represents a C₁-C₈ alkyl group which may be substituted; n represents an integer of 0 to 8;

when X and Y or two Y groups are attached on the same carbon atom, they may combine to each other to form a C_2 - C_6 alkylene group; and when m is 1, n is 0 and X is X^1 -CO-, then:

- (1) X does not bind to 3-position of unsubstituted 1-piperazinyl group or does not bind to 3-position of a 4-alkyl-1-piperazinyl group; or
- (2) X does not bind to 3-position or 4-position of non-substituted

1-piperidinyl group.

According to another aspect of the present invention, there is provided a medicament comprising as an active ingredient a substance selected from the group consisting of the 3-substituted-4-pyrimidone derivatives represented by formula (I) and the physiologically acceptable salts thereof, and the solvates thereof and the hydrates thereof. As preferred embodiments of the medicament, there are provided the aforementioned medicament which is used for preventive and/or therapeutic treatment of diseases caused by tau protein kinase 1 hyperactivity, and the aforementioned medicament which is used for preventive and/or therapeutic treatment of neurodegenerative diseases.

As further preferred embodiments of the present invention, there are provided the aforementioned medicament wherein the diseases are selected from the group consisting of Alzheimer disease, ischemic cerebrovascular accidents, Down syndrome, cerebral bleeding due to cerebral amyloid angiopathy, progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalitis, Guam parkinsonism-dementia complex, Lewy body disease, Pick's disease, corticobasal degeneration and frontotemporal dementia, vascular dementia, acute stroke and traumatic injuries, brain and spinal cord trauma, peripheral neuropathies, retinopathies and glaucoma, non-insulin dependent diabetes (such as diabetes type II), and obesity, manic depressive illness, schizophrenia, alopecia, cancers such as breast cancer, non-small cell lung carcinoma, thyroid cancer, T or B-cell leukemia and several virus-induced tumors; and the aforementioned medicament in the form of pharmaceutical composition containing the above substance as an active ingredient together with one or more pharmaceutical additives.

The present invention further provides an inhibitor of tau protein kinase 1 comprising as an active ingredient a substance selected from the group consisting of the 3-substituted-4-pyrimidone derivatives of formula (I) and the salts thereof, and the solvates thereof and the hydrates thereof.

According to further aspects of the present invention, there are provided a method for preventive and/or therapeutic treatment of diseases caused by tau

protein kinase 1 hyperactivity, which comprises the step of administering to a patient a preventively and/or therapeutically effective amount of a substance selected from the group consisting of the 3-substituted-4-pyrimidone derivatives of formula (I) and the physiologically acceptable salts thereof, and the solvates thereof and the hydrates thereof; and a use of a substance selected from the group consisting of the 3-substituted-4-pyrimidone derivatives of formula (I) and the physiologically acceptable salts thereof, and the solvates thereof and the hydrates thereof for the manufacture of the aforementioned medicament.

Mode for Carrying Out the Invention

The alkyl group used herein may be either linear or branched.

The C1-C12 alkyl group represented by R may be, for example, methyl group, ethyl group, n-propyl group, isopropyl group, n-butyl group, isobutyl group, sec-butyl group, tert-butyl group, n-pentyl group, isopentyl group, neopentyl group, 1,1-dimethylpropyl group, n-hexyl group, isohexyl group, or a linear or branched heptyl group, octyl group, nonyl group, decyl group, undecyl group or dodecyl group. Particularly preferred R is methyl group.

In the specification, when a functional group is defined as "which may be substituted" or "optionally substituted", the number of substituents as well as their types and substituting positions are not particularly limited, and when two or more substituents are present, they may be the same or different.

When the C₁-C₁₂ alkyl group represented by R has one or more substituents, the alkyl group may have one or more substituents selected from, for example, the groups consisting of a C₃-C₅ cycloalkyl group such as cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, cycloheptyl group, cyclooctyl group; a C₁-C₅ alkoxy group such as methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, isobutoxy group, tert-butoxy group; C₁-C₃ alkylamino group or C₂-C₆ dialkylamino group; a C₆-C₁₀ aryl group such as phenyl group, 1-naphthyl group, and 2-naphthyl group.

The C₁-C₈ alkyl group represented by X may be, for example, methyl group, ethyl group, n-propyl group, isopropyl group, n-butyl group, isobutyl group, sec-butyl group, tert-butyl group, n-pentyl group, isopentyl group, neopentyl group,

1,1-dimethylpropyl group, n-hexyl group, isohexyl group, or a linear or branched heptyl group or octyl group.

The optionally partially hydrogenated C_6 - C_{10} aryl ring represented by X may be, for example, a benzene ring, a naphthalene ring, an indan ring or a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene ring.

The heterocyclic ring having 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of oxygen atom, sulfur atom, and nitrogen atom, and having 5 to 10 ring-constituting atoms in total represented by X may be, for example, furan ring, dihydrofuran ring, tetrahydrofuran ring, pyran ring, dihydropyran ring, tetrahydropyran ring, benzofuran ring, dihydrobenzofuran, isobenzofuran ring, benzodioxol ring, chromene ring, chroman ring, isochroman ring, thiophene ring, benzothiophene ring, pyrrole ring, pyrroline ring, pyrrolidine ring, imidazole ring, imidazoline ring, imidazolidine ring, pyrazole ring, pyrazoline ring, pyrazolidine ring, triazole ring, tetrazole ring, pyridine ring, pyridine oxide ring, piperidine ring, pyrazine ring, piperazine ring, pyrimidine ring, pyridazine ring, indole ring, indoline ring, isoindole ring, isoindoline ring, indazole ring, benzimidazole ring, benzotriazole ring, tetrahydroisoquinoline ring, benzothiazolinone ring, benzoxazolinone ring, purine ring, quinolizine ring, quinoline ring, phthalazine ring, naphthyridine ring, quinoxaline ring, quinazoline ring, cinnoline ring, pteridine ring, oxazole ring, oxazolidine ring, isoxazole ring, isoxazolidine ring, oxadiazole ring, thiazole ring, benzothiazole ring, thiazylidine ring, isothiazole ring, isothiazolidine ring, benzodioxole ring, dioxane ring, benzodioxane ring, dithian ring, morpholine ring, thiomorpholine ring, or phthalimide ring.

The C_6 - C_{10} aryl ring represented by X^1 or Y^1 may be, for example, a benzene ring or a naphthalene ring.

When the ring represented by X or X¹ has one or more substituents, the ring may have one or more substituents selected form the group consisting of a C₁-C₅ alkyl group such as methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, sec-butyl group, tert-butyl group, pentyl group, isopentyl group, neopentyl group, 1,1-dimethylpropyl group; C₃-C₅ cycloalkyl group such as cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclobexyl group; a C₃-C₆ cycloalkyloxy group such as cyclopropyloxy group, cyclobutyloxy group,

cyclopentyloxy group, cyclohexyloxy group; a C1-C5 alkoxy group such as methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, isobutoxy group, tert-butoxy group, pentyloxy group, and isopentyloxy group; a C4-C7 cycloalkylalkoxyl group such as cyclopropylmethoxy group, cyclopentylmethoxy group; a C1-C5 alkylthio group such as methylthio group, ethylthio group, propylthio group, butylthio group, and pentylthio group; a C1-C5 alkylsulfonyl group such as methanesulfonyl group, ethanesulfonyl group, propanesulfonyl group, butanesulfonyl group, and pentanesulfonyl group; a halogen atom such as fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, and iodine atom; a C1-C5 halogenated alkyl group such as trifluoromethyl group; hydroxyl group; cyano group; nitro group; formyl group; a C2-C6 alkylcarbonyl group such as acetyl group, propionyl group, hutyryl group, and valeryl group; a benzene ring which may be substituted, a naphthalene ring which may be substituted, an optionally substituted heterocyclic ring having 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom, and having 5 to 10 ring-constituting atoms in total; a phenoxy group which may be substituted; a phenylamino group which may be substituted; an amino group; a C1-C5 monoalkylamino group such as methylamino group, ethylamino group, propylamino group, isopropylamino group, butylamino. group, isobutylamino group, tert-butylamino group, pentylamino group, and isopentylamino group; a C2-C10 dialkylamino group such as dimethylamino group, ethylmethylamino group, diethylamino group, methylpropylamino group, and diisopropylamino group; a C1-C5 monoalkylaminomethyl group such as methylaminomethyl group, ethylaminomethyl group, propylaminomethyl group, isoproylaminomethyl group, butylaminomethyl group, isobutylaminomethyl group, tert-butylaminomethyl group, pentylaminomethyl group, isopentylaminomethyl; a C2-C10 dialkylaminomethyl group such as dimethylaminomethyl group. diethylaminomethyl group, ethylmethylaminomethyl group, methylpropylaminomethyl group; pyrrolidinylmethyl group; piperidinylmethyl group; morpholinomethyl group; piperazinylmethyl group; pyrrolylmethyl group; imidazolylmethyl group; pyrazolylmethyl group; and triazolylmethyl group.

When the C6-C10 aryl ring represented by Y1 has one or more substituents, the ring may be substituted by one or more substituents selected from the groups consisting of halogen atoms, a C₁-C₅ alkyl group, a C₃-C₆ cycloalkyl group, a C₃-C₆ cycloalkyl group, a C₁-C₅ cycloalkylalkoxy, a C₁-C₅ alkylthio group, a C₁-C₅ alkylsulfonyl group, a C₁-C₅ halogenated alkyl, and a benzene ring.

When the ring represented by X, X^1 or Y^1 has one or more substituents, the substituent may further have one or more substituents selected from the group consisting of a C1-C5 alkyl group such as methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, sec-butyl group, tert-butyl group, pentyl group, isopentyl group, neopentyl group, 1,1-dimethylpropyl group; C3-C6 cycloalkyl group such as cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group; a C3-C6 cycloalkyloxy group such as cyclopropyloxy group, cyclobutyloxy group, cyclopentyloxy group, cyclohexyloxy group; hydroxy group; a C1-C5 alkoxy group such as methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, isobutoxy group, tert-butoxy group, pentyloxy group, and isopentyloxy group; a C4-C7 cycloalkylalkoxy group such as cyclopropylmethoxy group, cyclopentylmethoxy group; a C1-C5 alkylthio group such as methylthio group, ethylthio group, propylthio group, butylthio group, and pentylthio group; a C1-C5 alkylsulfonyl group such as methanesulfonyl group, ethanesulfonyl group, propanesulfonyl group, butanesulfonyl group, and pentanesulfonyl group; a halogen atom such as fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, and iodine atom; a C1-C5 halogenated alkyl group such as trifluoromethyl group; a C1-C5 halogenated alkoxy group such as trifluoromethoxy group, 2,2,2-trifluoroethoxy group; hydroxyl group; cyano group; nitro group; formyl group; a C2-C6 alkylcarbonyl group such as acetyl group, propionyl group, butyryl group, and valeryl group; amino group; a C1-C5 monoalkylamino group such as methylamino group, ethylamino group, propylamino group, isopropylamino group, butylamino group, isobutylamino group, tert-butylamino group, pentylamino group, and isopentylamino group; a C2-C10 dialkylamino group such as dimethylamino group, ethylmethylamino group, diethylamino group, methylpropylamino group, and diisopropylamino group; a C2-C10 monoalkylaminomethyl group such as methylaminomethyl group, ethylaminomethyl group, propylaminomethyl group, isoproylaminomethyl group, butylaminomethyl group, isobutylaminomethyl group, tert-butylaminomethyl

group, pentylaminomethyl group, isopentylaminomethyl; a C₃-C₁₁ dialkylaminomethyl group such as dimethylaminomethyl group, diethylaminomethyl group, ethylmethylaminomethyl group, methylpropylaminomethyl group and the like.

R may preferably be a C_1 - C_3 alkyl group, more preferably a methyl group or an ethyl group. The substituent of the alkyl group may preferably be a C_3 - C_8 alkyl group.

X may preferably be a benzene ring which may be substituted, a benzyl group which may be substituted, a naphthyl group which may be substituted, a benzofuran ring which may be substituted a dihydrobenzofuran ring which may be substituted, a benzoxazole ring which may be substituted and a benzisoxazole ring which may be substituted; more preferably a benzene ring which may be substituted, a benzyl group which may be substituted. Substitutent of X may preferably be selected from the group of a halogen atom, a C1-C4 alkyl group, a C1-C4 alkoxy group, a hydroxy group, a nitro group, a cyano group, a C1-C4 perhalogenated C1-C4 alkyl group, a carboxyl group, a C1-C4 alkoxycarbonyl group, a C1-C4 alkylthio group, a C1-C4 alkoxysulfonyl group and amino group which may be substituted by a C1-C4 alkyl group.

The compounds represented by the aforementioned formula (I) may form a salt. Examples of the salt include, when an acidic group exists, salts of alkali metals and alkaline earth metals such as lithium, sodium, potassium, magnesium, and calcium; salts of ammonia and amines such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane, N,N-bis(hydroxyethyl)piperazine, 2-amino-2-methyl-1-propanol, ethanolamine, N-methylglucamine, and L-glucamine; or salts with basic amino acids such as lysine, δ-hydroxylysine, and arginine. When a basic group exists, examples include salts with mineral acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid; salts with organic acids such as methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, acetic acid, propionic acid, tartaric acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, oxalic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, cinnamic acid, lactic acid, glycolic acid, glucuronic acid, ascorbic acid, nicotinic acid, and salicylic acid; or

salts with acidic amino acids such as aspartic acid, and glutamic acid.

In addition to the 3-substituted-4-pyrimidone derivatives represented by the aforementioned formula (I) and salts thereof, their solvates and hydrates also fall within the scope of the present invention. The 3-substituted-4-pyrimidone derivatives represented by the aforementioned formula (I) may have one or more asymmetric carbon atoms. As for the stereochemistry of such asymmetric carbon atoms, they may independently be in either (R) and (S) configuration, and the pyrimidone derivative may exist as stereoisomers such as optical isomers, or diastereoisomers. Any stereoisomers in a pure form, any mixtures of stereoisomers, racemates and the like fall within the scope of the present invention.

Preferred compounds of the present invention are represented by formula (II)

$$(X)_{p} \bigvee_{\substack{N \\ N \\ N \\ N}} \bigvee_{\substack{N \\ N \\ N \\ N}} O$$

$$(X)_{q} \bigvee_{\substack{N \\ (Y)_{r}}} \bigvee_{\substack{N \\ N \\ N}} O$$

wherein R, X, Y are the same as those defined above; p is 0 or 1; q is 0 or 1; r is an integer of 0 to 6; p+q is 1 or 2;

and Z represents N or CZ1 wherein Z1 represents hydrogen atom or Y.

Examples of more preferred classes of compounds represented by formula (II) include:

- (1) those wherein R represents a C₁-C₃ alkyl group which may be substituted by a C₃-C₈ cycloalkyl group;
- (2) the compounds of the above (1) wherein R is a methyl group or an ethyl group; Y is in 3-, 4- or 5-position of the piperazine ring or the piperidine ring; p+q is 1; and r is an integer of 0 to 3;
- (3) the compounds of the above (2) wherein X is a C_1 - C_8 alkyl group which may be substituted or a C_6 - C_{10} aryl ring which may be substituted; Y is a C_1 - C_6 alkyl group which may be substituted; p is 1; q is 0; r is an integer of 0 to 3; and Z is N or CH;
- (4) the compounds of the above (3) wherein X is a benzene ring which may be

substituted, a benzyl group which may be substituted; Y is a methyl group which may be substituted; Z is N and r is 0 or 1;

- (5) the compounds of the above (2) wherein X is a benzene ring which may be substituted, a benzyl group which may be substituted, a benzoyl group which may be substituted; Y is a methyl group which may be substituted; Z is N and p is 0;
- (6) the compounds of the above (2) wherein X is a C₁-C₈ alkyl group substituted by a benzene ring which may be substituted or a benzene ring which may be substituted; Y is a hydroxy group, a cyano group, or Y¹-CO- wherein Y¹ is a C₁-C₈ alkyl group; Z is CH or C-Y and r is 0 or 1; and
- (7) the compounds of the above (6) wherein X is a benzyl group which may be substituted or a benzene ring which may be substituted; Y is a hydroxy group, a cyano group, or an acetyl group; Z is CH or C-Y and r is 0 or 1.

Examples of particularly preferred classes of compounds represented by formula (II) include:

- (1) those wherein R is methyl group, Y is CH₃O-CO- group or CH₃CH₂O-CO- group, Z is N, p is 0, q is 1, r is 0 or 1 and Y is in 3-position of the piperazine ring;
- (2) those wherein R is methyl group, Y is methyl group, benzyl group or acetyl group, Z is N, p is 1, q is 0, r is 0 or 1 and Y is in 4-position of the piperazine ring;
- (3) those wherein R is methyl group, Y is methyl group, Z is N, p is 1, q is 0, r is 1 to 3 and Y is in 3-, 4-, or 5-position of the piperazine ring;
- (4) those wherein R is methyl group, Y is hydroxyl group or cyano group, Z is CH, p is 1, q is 0, r is 0 or 1 and X and Y are attached on the same carbon atom;
- (4) those wherein R is methyl group, Y is hydroxyl group, cyano group or acetyl group, Z is C-Y, p is 0, q is 1 and r is 1.

Examples of preferred compounds of the present invention are shown in the tables below. However, the scope of the present invention is not limited to the following compounds.

Table-1			·	
		$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		
ł	•	R4.N. R1		
No.	R1	R2	R3	R4
A0001	CH3-	Н	Н	CH3-
A0002	CH3-	Н	H	CH3CH2-
A0003	снз-	Н	н	<u> </u>
A0004	СН3-	Н	н	丫
A0005	СН3-	H	н	~ ~``
A0006	CH3-	Н	Н	人人
A0007	CH3-	Н	н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
'A0008	CH3-	н	н	>
A0009	. СН3-	н	Н	Qu
A0010	СН3-	Н	Н	
A0011	снз-	Н	Н	
A0012	снз-	н	н	\triangleright
A0013	CH3-	Н .	н	\Diamond
A0014	CH3-	н	н	\bigvee
A0015	снз-	Н	н	
A0016	CH3-	Н	н	\bigcirc \vdash
A0017	CH3-	Н	Н	
A0018	CH3	Н	Н	F H
A0019	CH3-	н	н .	F
A0020	СН3-	н .	Н	F-()-1
A0021	СН3-	Н	H .	CI ·

N.	D1	R2	R3	D4
No.	R1	<u> </u>	1/0	CI.
A0022	СН3-	Н	н	
A0023	CH3-	Н	н	c-(_>-
A0024	ОН3-	H	н	Br
A0025	СН3-	Н	Н	Br.
A0026	CH3-	Н	Н	Br—{}
A0027	CH3-	Н	Н	
A0028	СН3-	, Н	Н	├
A0029	СН3-	Н	н	
A0030	CH3-	Н	н	CH ₃
A0031	СН3-	Н	Н	H ₃ C
A0032	СН3-	H	н	H³C-{_}
A0033	CH3-	Н	н	C ₂ H ₅ —{
A0034	CH3-	Н	н	n-C ₃ H ₇ -{
A0035	CH3-	Н	Н	n-C ₄ H ₉ -√}-{
A0036	СН3-	Н	н	OH OH
A0037	CH3-	н	Н	HO
A0038	СН3-	Н	н	HO-{}-{}
A0039	снз-	н	н	OCH ₃
A0040	СН3-	н	н	H ₃ CO
A0041	CH3-	. н	Ĥ	H3CO-{}{
A0042	CH3-	н	н	

No.	R1	R2	R3	R4
140.		112	110	
A0043	СН3-	Н	Н	n-C ₃ H ₇ O-(){
A0044	CH3-	н	н	n-C ₄ H ₉ O-
A0045	ОН3-	• н	Н	NO ₂
A0046	CH3-	н	Н	O ₂ N
A0047	СН3-	н	н	O ₂ N-{}
A0048	СН3-	Н	н .	CN
A0049	CH3-	Н	н	NC
A0050	CH3-	н	н	NC-{}
A0051	СН3-	Н	Н	_CF₃
-A0052	СН3-	н	Н	F ₃ C
A0053	СН3~	н	н	F ₃ C-{}-{
A0054	СН3-	Н	Н	соон
A0055	CH3-	Н	н	HOOC
A0056	СН3-	н	н	ноос-
A0057	СН3-	. н	Н	CO₂Me
A0058	СН3-	Н	Н	MeO ₂ C
A0059	СН3-	Н	н	MeO ₂ C-{}
A0060	снз-	Н	н	CO ₂ Et
· A0061	СН3-	н	н	EtO ₂ C
A0062	CH3-	Н .	н	EtO ₂ C-{
A0063	CH3-	н	н	SMe

	D1	- ΓΛ	De	T 57
No.	R1	R2	R3	R4 MeS
A0064	CH3-	Н	н	
A0065	снз-	Н.	н	MeS-{_}-{
A0066	СН3-	Н	Н	SO₂Me ∑—{
A0067	СН3-	н	Н	MeO ₂ S
A0068	СН3-	Н	н	MeO ₂ S-{
A0069	CH3-	Н	н	NH ₂
A0070	СН3-	Н	Н	H ₂ N
A0071	снз-	. н	Н	H ₂ N-\\\
A0072	СН3-	н	Н	NMe ₂
A0073	СН3-	н	н	Me ₂ N
A0074	CH3-	Н	н	Me ₂ N-√→
A0075	СН3-	н	H	
A0076	CH3~	. н	н	
A0077	CH3-	н	н	
A0078	СН3-	H	н	OT S
A0079	CH3-	н	н	
A0080	CH3-	н	н	
A0081	СН3-	Н	н	FOI
A0082	CH3-	H.,	н	, O ⁱ ,
A0083	CH3-	. н	н	CIO
A0084	СН3-	Н	н	Cl

No.	R1	R2	R3	R4
140.		<u>r,z</u>	- NO	9
A0085	CH3-	· н	H	
A0086	CH3-	н	н	Sh. O
A0087	СН3-	н	Н	Br
A0088	СН3-	Н	Н	Br. C.
A0089	CH3-	н	н	CHO
A0090	CH3-	Н	н	H ₃ C
A0091	CH3-	н	н	i Comment
A0092	CH3-	н	н	CASO O
A0093	CH3-	н	н	H ₃ CO C C C
A0094	CH3-	. н	н	H-00
A0095	CH3-	Н	Н	C
A0096	CH3-	Н	н	O ₂ N , ,
A0097	CH3-	Н	н	
A0098	СН3-	н	Н	eH O
A0099	CH3-	Н	н	но
A0100	СН3-	н	Н	HO
A0101	CH3-	Н	н	NH O
A0102	CH3-	Н	Н	H ₂ N
A0103	CH3-	Н	н	HAD I'M
A0104	CH3-	Н	н	EN O
A0105	CH3-	Н	Н	NC C

No.	R1	R2	R3	R4
A0106	CH3-	Н	Н	
A0107	снз-	Н	н	
A0108	СН3-	H .	н	OD'
A0109	СН3-	н	Н	ر بر
A0110	СН3-	н	Н	Ŷ,
A0111	СН3-	Н	Н	~ ^Q ,
A0112	СН3~	H	н	\rightarrow \(\frac{1}{2} \rightarrow \)
A0113	CH3-	Н	Н	
A0114	CH3-	Н	н	~~\\\;
A0115	CH3-	Н	н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
A0116	СН3-	Н	. Н	~~\\;\
A0117	СН3-	Н	н	~~~Î,
A0118	CH3-	Н	Н	~~~ ¹ ,
A0119	CH3-	Н	Н -	\\
A0120	CH3-	Н	Н	
· A0121	CH3-	Н	Н	رياني م
A0122	CH3-	н	н	
A0123	CH3-	H³CO, ≻	• н	Н
A0124	CH3-	H³CO_}\	Н	CH3-
A0125	CH3-	H ³ CO, Y	н	CH3CH2-
A0126	CH3-	O H₃CO ≻	Н	^ \

No.	R1	R2	R3	R4
A0127	СН3-	H³CO_>.	н	丫
A0128	снз-	H³CO_^\>	н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
A0129	СН3-	н³сод≻	н	人入
A0130	СН3-	H³CO_}^.	н	
A0131	СН3-	H³CO_≻	Н	丫
A0132	СН3-	H³CO_≻	Н	Qu
A0133	СН3-	H³CQ_>.	н	
A0134	снз-	H³CO,≻	н	
. A0135	СН3-	H³CO, ≻ O	н	\triangleright
A0136	СН3-	O H₃CO ≻	н	\Diamond
A0137	CH3-	H³CO_λ	н	$\bigcirc \dashv$
A0138	снз-	H ₃ CO /	н	
A0139	СН3-	H ₃ CO 7	н	
A0140	снз-	H³CO_X	Н	
A0141	СН3-	H³CO_}\	н	
A0142	СН3-	H³CO, λ	н	
A0143	СН3-	H³CO_}	н	
A0144	СН3-	H ₃ CO y	н	CI
A0145	снз-	H³CO_}\	Н	
A0146	CH3-	H³CQ_≻ O	н	CH
A0147	CH3-	H³CO_>	н	Br

No.	_R1	DO	Do	
No.	KI	R2	R3	R4 Br,
A0148	CH3-	H³CQ_>	. H	
A0149	CH3-	H³CO,≻	Н	Br-(
A0150	CH3-	H₃CO →	Н	CH₃
A0151	CH3-	H³CO_≻	Н	H ₃ C
A0152	CH3-	H³CO, ≻	Н	H ₃ C-{_}-{
A0153	СН3-	H³CO, ≻	Н	C ₂ H ₅ —{}{
A0154	СН3-	H³CO_} Y	н	n-C ₃ H ₇ -{_}
A0155	СН3-	H³CO, ≻	Н	n-C ₄ H ₉ -∕}
A0156	CH3-	H³CO_>	н	OCH ₃
A0157	CH3-	H³CO_}\	Н	H₃CO △>⊣
A0158	CH3-	H³CO_>.	н	H³CO-{_}
A0159	СН3-	H³CO, ≻	н	C ₂ H ₅ O-{}
A0160	CH3-	H₃CO →	н	n-C ₃ H ₇ O-{}_}
A0161	CH3-	H³CO, ≻	н	n-C₄H ₉ O- (){
A0162	CH3-	H3CO >	н	NO ₂
A0163	CH3-	H³CO_≻	н	O ₂ N
A0164	CH3-	H³CO_≻	н	O ₂ N-{
A0165	СН3-	H₃CO →	н	CN T
A0166	СН3-	H₃CO →	н	NC
A0167	CH3-	H³CO,>	н	NC-{}
A0168	СН3-	H³CO, ≻,	Н	NMe ₂

No.	R1	R2	R3	R4
No.	- 17.1			Me ₂ N
A0169	CH3-	H³CO_^\\range \range \	н	INIE2IN
A0170	CH3-	H³CO_>	н	Me ₂ N-_
A0171	СН3-	H₃CO >	н	
A0172	СН3-	H³CO_}\	н	CO,
A0173	СН3-	H³CO, ⁵ .	н	Oir
A0174	CH3-	H₃CO →	н	
A0175	снз-	H³CO_≻	Н.	OD',
A0176	CH3-	Н³СО_^ Ъ	н	<u>ک</u> ہ
A0177	CH3-	H³CO_X	н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
A0178	CH3-	O C₂H₅O →	н	н
A0179	CH3-	O C ₂ H ₅ O >	н	CH3-
A0180	СН3-	O C₂H₅O ≻	н	снзсн2-
A0181	снз-	C ₂ H ₅ O →	н	
A0182	СН3-	O C ₂ H ₅ O >	н	Y .
A0183	CH3-	O C ₂ H ₅ O /	н	
A0184	снз-	O C₂H₅O ≻	н	
A0185	СН3-	O C ₂ H ₅ O ->-	н	
A0186	СН3-	C ₂ H ₅ O	н	Y
A0187	CH3-	C ₂ H ₅ O y	н	
A0188	CH3-	C ₂ H ₅ O >	н	
A0189	СН3-	Q C₂H₅O →	н	Q

No.	R1	R2	R3	R4
A0190	CH3-	C ₂ H ₅ O >	н	$\triangleright \dashv$
A0191	CH3-	O C₂H₅O	н	\Diamond
A0192	CH3-	C ₂ H ₅ O ·	Н	\bigcirc \dashv
A0193	CH3-	C ₂ H ₅ O →	н	\bigcirc
A0194	CH3-	C ₂ H ₅ O →	'n	\bigcirc
A0195	сна-	C₂H₅O ^Ŭ ≻	Н	
A0196	CH3-		Н	
A0197	CH3-	C ₂ H ₅ O →	н	F.
A0198	СН3-	C ₂ H ₅ O / /	н	F-(-)
A0199	СН3-	C ₂ H ₅ O	Н	CI
A0200	СН3~	C ₂ H ₅ O →	H	CI
A0201	СН3-	O C ₂ H ₅ O / >-	н	C├ -
A0202	снз-	C ₂ H ₅ O ∕ ≻	Н	Br ∰-
A0203	СН3-	C₂H₅O ≻	Н	Br. →
A0204	CH3-	C ₂ H ₅ O →	н	Br—{_}_{{
A0205	СН3-	C₂H₅O ^{ĬĬ} ≻	Н	CH₃
A0206	CH3-	O C ₂ H ₅ O →	н	H ₃ C
A0207	СН3-	C₂H₅O ^{ĬĬ} ≻	н	H ₃ C-{_}
A0208	снз-	C₂H₅O →	н	C ₂ H ₅ —{}
A0209	CH3-	C ₂ H ₅ O }, C ₂ H ₅ O },		n-C ₃ H ₇ -
A0210	CH3-	O. C ₂ H ₅ O >	н	n-C ₄ H ₉ -{_}-{

No.	R1	R2	R3	R4
110		0		OCH ₃
A0211	CH3-	C ₂ H ₅ O ^T >r	н	
A0212	СН3-	C ₂ H ₅ O , ,	н	H₃CO {-{
A0213	СН3-	O C₂H₅O У	Н	H₃CO-⟨}-{
A0214	СН3-	O C ₂ H ₅ O >	Н	C ₂ H ₅ O-{}
A0215	СН3-	O C ₂ H ₅ O 7	н	n-C ₃ H ₇ O-{}
A0216	СН3-	O C₂H₅O →	н	n-C ₄ H ₉ O-
A0217	СН3-	C ₂ H ₅ O 7	н	NO ₂
A0218	СН3-	O C ₂ H ₅ O →	Н	O ₂ N
A0219	СН3-	O C ₂ H ₅ O //	н	O ₂ N-(
A0220	СН3-	O C₂H₅O →	н	CN
A0221	CH3-	O C₂H₅O	н	NC
A0222	СН3-	O C₂H₅O →	н	NC-{_}
A0223	CH3-	O C ₂ H ₅ O >	н	NMe ₂
A0224	CH3-	O C₂H₅O ≻	н	Me ₂ N
A0225	CH3-	O C₂H₅O ≻	Н	Me₂N-√
A0226	CH3-	O C ₂ H ₅ O - /	н	
A0227	СН3-	C ₂ H ₅ O ,	н	OO'r
A0228	CH3-	C₂H₅O ^Ŭ γ	Н	O,
A0229	CH3-	C ₂ H ₅ O y	Н	Qi,
A0230	снз-		н	CO's
A0231	CH3-	C ₂ H ₅ O 7	н	Ŭ _r

No.	R1	R2	R3	R4
1,10.				0
A0232	CH3-	C ₂ H ₅ O →	Н	<u>,</u>
A0233	CH3	CH3~	н	Н
A0234	СН3-	CH3CH2-	н	Н
A0235	CH3-	^ \`	н	Н
A0236	снз-	$ \uparrow $	н	Н
A0237	CH3-	✓ ✓	н	Н
A0238	СН3-	人人	н	Н
A0239	CH3-		н	Н
A0240	CH3-	丫	н	н
A0241	СН3	~~``\	н	н
A0242	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	Н
A0243	CH3-	<u> </u>	н	Н
A0244	CH3-	7	н	. Н
A0245	CH3-	~~	н	н
A0246	CH3-		Н	Н
A0247	CH3-	~~~``	Н	н
A0248	CH3-	Y	н	Н
A0249	СН3-	~~~``	н	Н
A0250	CH3-		Н	Н
A0251	CH3-	Qu	н	Н
A0252	CH3		н	н

No.	R1	R2	R3	R4
A0253	СН3-		н	н
A0254	СН3-	\supset	н	Н
A0255	СН3-	\Diamond	н	н
A0256	СН3-	\bigcirc	н	. Н
A0257	онз-	. 🗀	н	н
A0258	CH3-	\bigcirc	н	Н
A0259	CH3-	△ -;	н	Н
A0260	CH3-		н	Н
A0261	CH3-	_ m{	н	н
A0262	CH3-		н	Н
A0263	CH3-	<u></u>	Н	н
A0264	GH3-	F-()	н	Н
A0265	CH3-	F-{}-{	н	н
A0266	снз-	F	н	н
A0267	CH3-	CI C	н	Н
A0268	CH3-	CI	Н	н.
A0269	CH3-	c⊢ (_ }–∤	н	н
A0270	CH3-	C⊢ (_> -	Н	Н
A0271	СН3-	CH	н	н
A0272	CH3-	Br →	н	н
A0273	СН3-	Br. →	н	н

No.	R1	R2	R3	R4
A0274	CH3-	Br-C>{	Н	Н
A0275	СН3-	Br—	Н	Н
A0276	CH3-	Br—()!!!{	н.	Н
A0277	СН3-		н	Н
A0278	СН3-		н	н
A0279	снз-		Н	Н
A0280	СН3-	CH ₃	н	н
A0281	СН3-		н	н
A0282	CH3-	H₃C- ⟨ _}–{	Н	. H
A0283	СН3-	C ₂ H ₅ -{}{	н	н .
A0284	CH3-	n-C ₃ H ₇ -{}	н	Н
A0285	CH3-	n-C ₄ H ₉ -{}-{	н	Н
A0286	CH3-	OH ○	Н	Н
A0287	CH3-	HO.	н	Н
A0288	CH3-	HO-{\big }	н	н
A0289	снз-	OCH₃ ✓	н	н
A0290	снз-	H₃CQ	н	. н
A0291	CH3-	H3CO-{}-{	н	Н
A0292	снз-	H₃CO- (_> -{	н	Н
A0293	CH3-	H ₃ CO-{}\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	H
A0294	CH3-	OC ₂ H ₅	н	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A0295	СН3-	C ₂ H ₅ Q	Н	Н
A0296	СН3-		Н	Н
A0297	СН3-	n-C ₃ H ₇ O-{}{	Н	. н
A0298	СН3-	n-C ₄ H ₉ O-{}-{	Н	н
A0299	СН3-	NO ₂	н	Н
A0300	СН3-	O ₂ N	н	Н
A0301	CH3-	O ₂ N-{}	н	н
A0302	CH3-	CN	н	Н
A0303	СН3-	NC	н	Н
A0304	CH3-	NC-{}	н	н
A0305	СН3-	CF ₃	н	Н
A0306	СН3-	F ₃ C	н	Н
A0307	CH3-	F ₃ C-{}	н	Н
A0308	СН3-	СООН	н	Н
A0309	CH3-	HOOC	н	Н
A0310	CH3-	H00C-{_}-{	н	н
A0311	CH3-	CO₂Me	н	Н
A0312	снз-	MeO₂C {}	н	Н
A0313	CH3-	MeO ₂ C-{}	н	H
A0314	снз-	CO ₂ Et	н	н
A0315	СН3-	EtO ₂ C	н	н

No.	R1	R2	R3	R4
A0316	CH3-	EtO ₂ C-{\rightarrow}-	н	н
A0317	СН3-	SMe	н	н
A0318	CH3-	MeS <u></u>	Н	Н
A0319	CH3-	MeS-{_}	Н	Н
A0320	СН3-	SO ₂ Me	н	Н
A0321	CH3-	MeO ₂ S	Н	н
A0322	CH3-	MeO ₂ S-∕_}	н	Н .
A0323	CH3-	NH ₂	н	н
A0324	CH3-	H ₂ N	н	Н
A0325	CH3-	H ₂ N-	н	Н
A0326	снз-	NMe ₂	н	Н
A0327	CH3-	Me ₂ N →	н	Н
A0328	СН3-	Me ₂ N-{}	н	Н
A0329	CH3-	(N-(S)	Н	Н
A0330	СН3-	(N-())	Н	Н
A0331	снз-	Cn-(>-1	н	Н
A0332	СН3-	_\-____	н	н
A0333	СН3-	\(\rightarrow\rightar	н	н
A0334	СН3-	_\n-_\-1	н	. н
A0335	СН3-	ON-(S)	Н	Н
A0336	СН3-	O_N-{_}	н	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A0337	CH3-	○ N-()-i	н	Н
A0338	CH3-	H₃CN_N-⟨	н	н
A0339	онз-	H₃CN N-⟨\}	н	. Н
A0340	СН3-	H₃CN_N-{_}	н	Н
A0341	CH3-	H ₃ C_CH ₃	н	H ·
A0342	CH3-	H³C-⟨∑∕−}	н	Н
A0343	СН3-	H ₂ C	н	н
A0344	снз-	CH ₃ CH ₈	н	Н
A0345	СН3-	H ₃ C H ₃ C-⟨}-{	н	Н
A0346	снз-	H³C 	н	Н
A0347	снз-		Н	Н
A0348	снз-	F-©	н	H .
A0349	CH3-	\$	н	Н
A0350	снз-	¢.	н	H
A0351	снз-	F-\(\)	н	Н
A0352	CH3-	>	н	Н
A0353	CH3-	CI	н	н
A0354	СН3-	CI—CI	н	н
A0355	СН3-	CI CI	н	н
A0356	CH3-	\(\bigs\)	Н	н
A0357	снз-		н	Н

No.	Ri	R2	R3	R4
A0358	GH3-		н	Н
A0359	снз-	H ₃ CO_OCH ₃	Н	н
A0360	СН3-	H ₃ ∞−€∑→	н	н
A0361	снз-	H ₃ CO	Н	н
A0362	CH3-	OCH₃ OCH₃	н	н
A0363	CH3-	H ₃ CO-{}	н	н
A0364	снз-	H ₃ CO H ₃ CO	н	н
A0365	CH3-	F_OCH ₃	н	Н
A0366	CH3-	OCH ₃	H	Н
A0367	CH3-	OCH ₃ F—∰	н	Н
A0368	CH3-	OCH ₃	н	Н
A0369	CH3-	OCH₃ □→ =	Н	Н
A0370	CH3-	©CH ₃ F	H.	н
A0371	снз-	H ₃ CO	н	н
A0372	снз-	H ₃ CO .	н	Н
A0373	CH3-	H ₃ CO_F	н	Н
A0374	CH3-	H₃CO-{	Н	Н
A0375	снз-	H200	н	Н
A0376	CH3-	H ₃ CO-	Н	н
A0377	CH3-	CI_OCH ₃	н	Н
A0378	CH3-	CI—(S)—;	Н	Н

No.	RI	R2	R3	R4
140.	- 131	OCH ₃	110	1(4
A0379	снз-	ci C	н	Н
A0380	снз-	GCH₃ CH CI	н	н
A0381	снз-	H₃CO CI—(H	н
A0382	CH3-	H;CO	H	Н
A0383	CH3-	H³co cı	н	Н
A0384	СН3-	H³∞-< <u>C</u> ;	Н	Н
A0385	CH3-	H3CO	н	н
A0386	CH3-	H₃∞-{}—{	н	н
A0387	CH3-	F_CH ₃ →	н	Н
A0388	CH3-	CH ₃ F—()—;	H	Н
A0389	CH3	CH ₃	Н	H
A0390	CH3-	€ cu³	н	Н
A0391	CH3-	H ₃ C F——}-{	н	Н
A0392	CH3-	H3.5℃ →1 F	н	Н
A0393	СН3	H ₃ C_F	н	н
A0394	CH3-	H₃C-€→	н	Н
A0395	CH3-	H ₃ C	н	н
A0396	CH3-	H₃C-₹	н	н
A0397	CH3-	Br_OCH ₃	н	Н
A0398	СН3-	OCH ₃	н	н
A0399	СН3-	Br. OCH ²	н	н

No.	R1	R2	R3	R4
140.		OCH ₃	110	
A0400	СН3-	Br	Н	Н
A0401	СН3-	H₃CO Br—⟨}	н	н
A0402	снз-	H ₃ CO Br	н	. н
A0403	снз-	H ₃ CO_Br	Н	Н
A0404	СН3-	H₃CO-⟨\$\rightarrow\rightarro\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarro\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarro\rightarrow\right	н	н
A0405	снз-	HC0 S-1	Н	н
A0406	СН3-	Br H₃CO-⟨□);	н	Н
A0407	СН3-	H³CO >	н	Н
A0408	СН3-	OCH3	н	Н
A0409	CH3-	N-CY-OCH3	н	Н
A0410	CH3-	H ₃ CO >	н	· H
A0411	CH3-	H ₃ CO	н	H [*]
A0412	снз-	Chr.	н	Н
A0413	СН3-		н	н
. A0414	СН3-	.OCH ₃ F-()-{ F	н	н
A0415	CH3-	H ₂ CO-{\$\sqrt{1}}	н	н
A0416	CH3-	OCH ₃	н	Н
A0417	CH3-	OCH ₃ OCH ₃	н	H
A0418	СН3-	CI-CI-CI	н	. н
A0419	СН3-	ci—CH3 Ci—CH Ci	н	н
A0420	CH3-	ci H³co-⟨ <u>¯</u> }-i Ci	н	н

No.	R1	R2	R3	R4
No.	- FCI	OCH3	K3	K4
A0421	CH3-	Сі-{_}-; ОСН ₃	H	н
A0422	CH3-	0CH₃ H3CO-{_}} OCH₃	н	Н
A0423	CH3-	OCH ₃	н	Н
A0424	CH3-	H ₃ CO	н	Н
A0425	CH3-	H ₃ CO-()-()-()-()	н	н
A0426	CH3-	OCH ₃ Y	Н	н
A0427	CH3-	H ₃ CO ,	Н	Н
A0428	снз-	H3CO-(н	Н
A0429	CH3-	© CH3	н	н
A0430	снз-	H2CO	н	Н .
A0431	CH3-	H3CO-	H	н
A0432	CH3-		Н	Н
A0433	CH3-		н	Н
A0434	CH3-		н	Н
A0435	снз-		н	Н
A0436	CH3-		н	н
A0437	СН3-		н	Н
A0438	СН3-	Q-10	н	н
A0439	СН3-	0-0	н	Н .
A0440	СН3-	F-Q-Q	н	Н
A0441	СН3-		н	Н

			γ	
No.	R1	R2	R3	R4
A0442	CH3-	CCT,	н	. Н
A0443	СН3-	H N Y	н	Н
A0444	CH3-	HN 🔍	н	Н
A0445	СН3-	Or i	Н	Н
A0446	СН3-	6 7	Н	Н
A0447	СН3-	S	н	Н
A0448	CH3-	S.J.	H _.	Н
A0449	CH3-	HNN	н	Н
A0450	СН3	HN	н	Н
A0451	CH3-	HN.	н	Н
A0452	СН3-	N.	н	Н
A0453	снз-	QN-	н	H
A0454	CH3-	07	н	Н
A0455	CH3-	NO.	н	Н
A0456	СН3-	S _N	Н	Н
A0457	CH3-	1	н	н
A0458	СН3-	N-S	н	Н
A0459	СН3-	O N	н	. н
A0460	снз-	(N)	Н	H.
A0461	снз-	N2,	Н	Н
A0462	CH3-	S.J.	н	Н

	- 51		T 55 I	·
No.	R1	R2	R3	R4
A0463	СН3-	S	н	н
A0464	снз-	CN ST	н	Н
A0465	снз-	CN−4	Н	н
A0466	СН3-	N-	н	н
A0467	снз-		н	Н
A0468	СН3-	CN.↓	н	Н
A0469	СН3-	N_N-	н	Н
A0470	CH3-	N-1	н	Н
A0471	CH3-		н	Н
A0472	СН3-		н	Н
A0473	CH3-	Č.	н	Н
A0474	CH3-		H	Н
A0475	CH3-	, CIP	н	Н
A0476	CH3-	<u> </u>	н	Н
A0477	CH3-	CT>+	н	H
A0478	снз-	CT.	н	Н
A0479	CH3-	Ö	н	Н.
A0480	CH3-	(CI)	н	Н
A0481	CH3-	,CC)	н	н
A0482	CH3-	Ţ?	н	н
A0483	СН3-		н	Н

	,			
No.	R1	R2	R3	R4
A0484	CH3-		н	, н
A0485	СН3-	Ö Ş	н	н
A0486	CH3-	T	Н	н
A0487	СН3-	,CTs	н.	н
A0488	СН3-	<u>Č</u> s	Н	Н .
A0489	СН3-	Q,	Н	Н
A049D	СН3-		Н	Н
A0491	СН3-	The state of the s	н	. Н
A0492	СН3-	'CL'	н	Н
A0493	СН3-	Ĩ,	н	Н
A0494	снз-		н	Н
A0495	снз-	Č',	н	Н.
A0496	снз-		н	Н
A0497	CH3-		н _.	н
A0498	CH3-		н	Н
A0499	.CH3-	'CL'S	Н	Н
A0500	снз-	· CIN	н	н
A0501	CH3-		Н	н.
A0502	СН3-	O's	н	H H
A0503	CH3-	O'S	н	н
A0504	снз-	'CI'S	н	Н

No.	R1	F2	R3	R4
A0505	снз-	, CIS	Н	Н
A0506	CH3-	ÇT _s	н .	н .
A0507	CH3-	C.	Н	· н
A0508	CH3-		Н	н
A0509	СН3-	TOTA	н	Н
A0510	CH3-	,CTò	н	Н
A0511	СН3-	Ţ,	н	Н
A0512	СН3-	Q.	н	Н
A0513	снз-	Ğ.	н	Н
A0514	CH3-	TOTEN .	н	Н
A0515	СН3-	,CT\$N	н	Н
A0516	СН3-	<u> </u>	н	Н
A0517	сна-	<u>Ç</u> .	н	н
A0518	снз-	,CC;	н	н
A0519	CH3-	TOO:	н	Н
A0520	снз-	Ö;	н	Н
A0521	CH3-	СН3-	н	СНЗ
A0522	СН3-	снзсн2-	н	СНЗ
A0523	снз-	^ `	н	СНЗ
A0524	CH3-	Y	Н	СНЗ
A0525	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	СНЗ

No.	RI	R2	R3	R4
		1 .		
A0526	CH3-	<u> </u>	Н	CH3
A0527	CH3-	γ	н	СНЗ
A0528	CH3-	丫	Н	CH3
A0529	СН3-	^	н	CH3
A0530	CH3-	\ \\	н	CH3
A0531	CH3-	r.k	Н	снз
A0532	CH3-	个	н	снз
A0533	CH3-	\\\\	н	снз
A0534	снз-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	снз
A0535	СН3-	^	Н	СНЗ
A0536	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	СНЗ
A0537	CH3-	\\\\	н	снз
A0538	CH3-	L~~~	н	СНЗ
A0539	CH3-	Qi	н	СНЗ
A0540	CH3-		н	СНЗ
A0541	СН3-		Н	СНЗ
A0542	СН3	\triangleright	Н	СНЗ
A0543	СН3-	\Diamond -I	н	снз
A0544	СН3		Н	СНЗ
A0545	СН3-	· 🔀	н	СНЗ
A0546	СН3-	\bigcirc \vdash	Н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	D4
140.	<u> </u>	// N	по	R4
A0547	CH3-		H	СНЗ
A0548	CH3-		н	СН3
A0549	CH3-	<u></u>	н	СНЗ
A0550	CH3-		н	СНЗ
A0551	СН3-		н	СНЗ
A0552	СН3-	F-(н	снз
A0553	СН3-		н	СНЗ
A0554	СН3-	F—()····(н	СНЗ
A0555	СН3-	CI	н	СНЗ
A0556	CH3-	CI	н	CH3
A0557	CH3-	C -{_}}-	н	СНЗ
A0558	CH3-	CH	н	снз
A0559	CH3-	C-(){	н	CH3
A0560	CH3-	Br	н	СНЗ
A0561	CH3-	B ₁	н	снз
A0562	CH3-	Br-{_}-{	н	СНЗ
A0563	снз-	Br-{_}}	Н	СНЗ
A0564	СН3	Br—()···{	н	СНЗ
A0565	CH3-		. н	СНЗ
A0566	снз-		н	СНЗ
A0567	снз-		н	CH3

No.	RI	R2	R3	R4
A0568	CH3-	CH₃	н	CH3
A0569	снз-	H₃C 	н	СНЗ
A0570	СН3-	H ₃ C-{_}-{	н	CH3
A0571	СН3-	C ₂ H ₅ -{	н	СНЗ
A0572	снз-	n-C ₃ H ₇ -{}	н	CH3
A0573	СН3-	n-C ₄ H ₉ —{}	Н	СНЗ
A0574	СН3-	OH ○	អ	CH3
A0575	СН3-	HO THE	н	СНЗ
A0576	CH3-	но-{>	н	СНЗ
A0577	CH3-	OCH ₃	н	СНЗ
A0578	CH3-	H₃CO ——	н	СНЗ
A0579	CH3-	H ₃ CO-{}-{	н	СНЗ
A0580	CH3-	H₃CO-{_}_{}	Н	СНЗ
A0581	СН3-	H ₃ CO-{_>····{	н	СНЗ
A0582	CH3-	OC ₂ H ₅	Н	СНЗ
A0583	CH3-	C ₂ H ₅ Q	Н	снз
A0584	CH3-	C ₂ H ₅ O-{}{	Н	СНЗ
A0585	снз-	n-C ₃ H ₇ O-	Н	СНЗ
A0586	СН3-	n-C ₄ H ₉ O-{}-{	н	СНЗ
A0587	снз-	NO ₂	н	СНЗ
A0588	снз-	O ₂ N	н	СНЗ

No.	R1		D2	64
140.	KI_	R2	R3	R4
A0589	СН3-	O ₂ N-{	н	СНЗ
A0590	CH3-	CN	н	СНЗ
A0591	снз-	NC	н	СНЗ
A0592	снз-	NC-{}	Н	СНЗ
A0593	CH3-	CF₃	н	СНЗ
A0594	СН3-	F ₃ C	н	СНЗ
A0595	СН3-	F ₃ C-{_}_{	н	CH3
A0596	СН3-	СООН	н	СНЗ
A0597	снз-	HOOC	н	СНЗ
A0598	снз	HOOC-{}	н	CH3
A0599	снз-	CO ₂ Me	н	СНЗ
A0600	СН3-	MeO ₂ C	н	СНЗ
A0601	CH3-	MeO ₂ C-{}	н	CH3
A0602	снз-	CO ₂ Et	н	СНЗ
A0603	снз-	EtO ₂ C	н	CH3
A0604	снз-	EtO ₂ C-_{	н	CH3
A0605	снз-	SMe	Н	СНЗ
A0606	снз-	MeS	н	СНЗ
A0607	снз-	MeS-⟨}	н.	СНЗ
A0608	СН3-	SO ₂ Me	н	СНЗ
A0609	CH3-	MeO ₂ S	н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	R4
			···	1,44
A0610	CH3-	MeO₂S-{}}	Н	СНЗ
A0611	СН3-	NH ₂	Н	снз
A0612	СН3-	H ₂ N	Н	СНЗ
A0613	СН3-	H ₂ N-()-	н	снз
A0614	снз-	NMe ₂	н	снз
A0615	CH3-	Me ₂ N	н	CH3
A0616	СН3-	Me ₂ N-√	н	снз
A0617	CH3-		н	снз
A0618	СН3-	CH-C)	н	СНЗ
A0619	СН3-		н	снз
A0620	снз-		н	СНЗ
A0621	снз-	Or-(2)	н	СНЗ
A0622	CH3-	O+ ⊘ -\$	Н	CH3
A0623	снз-		Н	СНЗ
A0624	CH3-		н	СНЗ
A0625	CH3-	o_n-⟨⟩-1	н	СН3
A0626	CH3-	H³CN N-√	н	CH3
A0627	СН3-	H³CN_N-⟨_}	н	СНЗ
A0628	снз-	H³CN_N-{}-{	н	СНЗ
A0629	CH3-	H₃C_CH₃	н	СНЗ
A0630	CH3-	CH ₃ H₃C-{∑}—;	Н	· CH3

No.	R1	R2	Do	54
INO.	K)	CH3	R3	R4
A0631	CH3-	43°C +3°C	н	ÇH3
A0632	СН3-	CH3 CH3	Н	CH3
A0633	СН3-	H₃C H₃C-⟨¯}-{	н	СНЗ
A0634	СН3-	H ₃ C H ₃ C	н	СНЗ
A0635	снз-		н	СНЗ
A0636	СН3-	F-(5);	н	СНЗ
A0637	СН3-		Н	СНЗ
A0638	CH3-	₽	н	СНЗ
A0639	СН3-		н	ОН3
A0640	CH3-		н	СНЗ
A0641	CH3	a a	н	СНЗ
A0642	CH3-	a—(□)—;	Н	CH3
A0643	CH3-		н	снз
A0644	снз-		Н	снз
A0645	снз-	a_{_}}-;	Н	снз
A0646	CH3-		н	снз
A0647	CH3-	H₃CO_OCH₃ ⟨□)─┤	н	СНЗ
A0648	СН3-	H₃CO-€S	н	снз
A0649	CH3-	0CH₃ → H₃CO	н	СНЗ
A0650	СН3-	OCH ₃	н	СНЗ
A0651	CH3-	H₃CO H₃CO—{}	Н	снз

No.	R1	R2	R3	R4
A0652	СН3-	H ₃ CO	Н	CH3
		H ₃ CO F ₁ OCH ₃	-	
A0653	CH3-		Н	СНЗ
A0654	снз-		H	СНЗ
A0655	снз-	OCH ₃	н	CH3
A0656	CH3-	OCH ₃	Н	СН3
A0657	CH3-	OCH ₃ F	н	СН3
A0658	снз-	© → CCH ₃	н.	СНЗ
A0659	СН3-	H₃CO F—⟨}	Н	СН3
A0660	СН3	H ₃ CO F	Н	СН3
A0661	СН3-	H ₃ CO_F	Н	СНЗ
A0662	СН3-	H₃∞-⟨¯} - -}	н	СНЗ
A0663	CH3-	H3CO H3CO	н	СНЗ
A0664	СН3-	H₃CO-{	н	СНЗ
A0665	CH3-	CI_OCH ₃	н	СНЗ
A0666	CH3-	CI—⟨¯}—;	н	СНЗ
A0667	CH3-	CI OCH3	Н	СНЗ
A0668	CH3-	OCH₃ CI	н	снз
A0669	СН3-	H³CO CI————	н	СНЗ
A0670	CH3-	H ₂ CQ CD CD	н	СНЗ
A0671	CH3-	H₃CO_CI →	н	СНЗ
A0672	СН3-	H₃CO-{}-	н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	R4
A0673	снз-	#co	н	СНЗ
A0674	СН3;-	H³co-⟨}	н	CH3
A0675	СН3-	F_CH ₃ →	н	· СН3
A0676	снз-	CH ₃ F-{_}-{	Н	СНЗ
A0677	СН3-	CH₃ F	н	СНЗ
A0678	снз-	€ GH3	н	СНЗ
A0679	CH3-	H ₃ C F—{}	н	СНЗ
A0680	CH3-		н	СНЗ
A0681	CH3-	H ₃ C_F 	Н	СНЗ
A0682	CH3-	H₃C-{=}F	н	СНЗ
A0683	CH3-	H ₃ C	н	СНЗ
A0684	CH3-	H₃C-<->	н	СНЗ
A0685	CH3-	Br_OCH₃	н	СНЗ
A0686	CH3-	OCH ₃ Br—₹	н	СНЗ
A0687	СН3-	OCH ₃	Н	СНЗ
A0688	CH3-	OCH ₃ ⇒ Br	н	CH3.
A0689	CH3-	H₃CO Br—	н	СНЗ
A0690	CH3-	H ₃ CO B ₁	н	СНЗ
- A0691	CH3-	H ₃ CO_Br	н	снз
A0692	СН3-	H₃CO-⟨SH	Н	снз
A0693	CH3-	Sr H₃co	Н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	R4
A0694	CH3-	H ₃ CO-	н	СНЗ
A0695	СН3−	H ₃ CO	Н	СНЗ
A0696	CH3-	OCH3	н	. СНЗ
.A0697	СН3-	CN-C_>-OCH₃	н	СНЗ
A0698	СН3-	H ₃ CO >	н	СНЗ
A0699	CH3-	H ₃ CO N-C	н	СНЗ
A0700	CH3-	Orth,	Н	СН3
A0701	СН3-		н	СНЗ
A0702	CH3~	E—(□)—\ E—(□)—\	н	СНЗ
A0703	СН3-	H3CO-(\$\frac{1}{2}\)	Н	CH3
A0704	СН3-	OCH ₃ F-C	Н.	СНЗ
A0705	CH3-	OCH ₃ H₃CO-⟨_}-1 OCH ₃	Н	СНЗ
A0706	СН3-	CI-()-; CI	н	СНЗ
A0707	СН3-	CI CI OCH3	н	СНЗ
A0708	CH3-	H,co-<	H	СНЗ
A0709	CH3-	OCH3 CI—⟨_}-¦	н	CH3
A0710	CH3-	0CH ³	Ĥ	СНЗ
A0711	CH3-	OCH ₃	н	CH3
A0712	СН3-	H ₃ CO	н	СНЗ
A0713	снз-	H3CO-{_}-{_}-{	н	CH3
A0714	снз-	OCH ₃ \	н	CH3

No.	R1	R2	R3	R4
		H ₃ CQ } ²		167
A0715	CH3-		. н	СНЗ
A0716	CH3-	н₃∞-⊘⊘`	н	СНЗ
A0717	CH3-	© CH3	н	CH3
A0718	СН3-		н	СН3
A0719	CH3-	H₃CO-	н	СНЗ
A0720	CH3-		н	СНЗ
A0721	СН3-		н	СН 3
A0722	CH3-	F-()-()-;	Н	СНЗ
A0723	СН3-		н	снз
A0724	СН3-		н	СНЗ
A0725	СН3-		H	снз
A0726	CH3-	Q-0	н	СНЗ
A0727	CH3-	\$\ldot\infty\$	н	снз
A0728	снз-		н	снз
A0729	снз-		н	снз
A0730	CH3-	CCC,	Н	СНЗ
A0731	снз-	CH3~	Н	
A0732	СН3-	CH3CH2-	Н	
A0733	СН3-	∼ ``	н	
A0734	снз-	Y	н	
A0735	СН3-	~~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	

C Na	D1	L D2	Do.	T 54
No.	R1	R2	R3	R4
A0736	CH3-	人人	н	
A0737	ОН3-	$ \uparrow $	Н	
A0738	СН3-	74	н	
A0739	СН3-	~~``	н	
A0740	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	
A0741	CH3-	X.	н	
A0742	CH3-	7	Н	
A0743	CH3-	~~ `	н	
A0744	CH3-		Н	
A0745	CH3-	~~~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	H	Qu
A0746	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	
A0747	CH3-	~~~	н	
A0748	CH3-		Н	
A0749	CH3-		Н	
A0750	CH3-		н	
A0751	СН3-		н	
A0752	СН3-	▷ →	Н	Q
A0753	снз-	◇ -₁	н	Q
A0754	СН3-	$\bigcirc \dashv$	н	
A0755	снз-	\bigcirc \dashv	Н	
A0756	CH3∹		н	

No.	R1	DO.		
	1 71	R2	R3	R4
A0757	СН3-		H	
A0758	СН3-		Н	
A0759	СН3-	<u></u>	Н	Q
A0760	СН3-		Н	Q
A0761	СН3-		Н	
A0762	CH3-	F-(-)(н	
A0763	СН3-		н	
A0764	СН3-	F-Out	н	
A0765	снз-	CI →	Н	
A0766	СН3-	CI 	Н	
A0767	СН3-	c⊢ (_ }-{	Н	
A0768	CH3-	c⊢ (_ }–∤	Н	
A0769	CH3-	CI—(Н	
A0770	СН3-	Br	н	
A0771	. CH3-	Br. →	Н	
A0772	СН3-	Br—{_}{	н	
A0773	CH3-	Br—(Н	
A0774	CH3-	Br—Qui{	н	
A0775	CH3-		н	
A0776	CH3-		н	
A0777	СН3-		н	Q

	R1	700	D2	T
No.	RI	CH ₃	R3	R4
A0778	CH3~		н	Q
A0779	СН3-	H ₃ C	Н	Qu
A0780	СН3-	H ₃ C-{_}-	н	
A0781	СН3		н	Qr
A0782	CH3-	n-C ₃ H ₇ {_}-{	н	
A0783	CH3-	n-C ₄ H ₉ -{_}-{	н	
A0784	CH3-	OH ○	н	
A0785	СН3-	HO	н	
A0786	CH3-	но-{}-;	Н	
A0787	CH3-	OCH₃ ◯──₹	н	
A0788	снз-	H ₃ CO	H	
A0789	СН3-	H₃CO-{}-{	Н	
A0790	снз-	H ₃ CO-{}	н	Qu
A0791	снз–	H ₃ CO-\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	H.	Q
A0792	снз-	OC ₂ H ₅	н	
A0793	CH3-	C ₂ H ₅ O ←	Н	
A0794	CH3-	C₂H₅O-⟨}-	н	
A0795	СН3-	n-C ₃ H ₇ O-	н	
A0796	снз-	n-C ₄ H ₉ O-	н	
A0797	СН3-	NO ₂	н	Qu
A0798	снз-	O ₂ N	н	Q

No.	RI	R2	R3	R4
A0799	CH3-	O ₂ N-()	Н	Q
A0800	CH3-	CN ⟨⇒;	Н	Qi
A0801	СН3-	NC _>-t	Н	Q
A0802	СН3-	NC-{}	н	Q
A0803	снз-	CF₃ ⟨_}{	н	
A0804	СН3-	F ₃ C	Н	
A0805	CH3-	F ₃ C-{}-{	Н	Q
A0806	снз-	соон >	Н	
A0807	СН3-	HOOC	н	
A0808	снз-	HOOC-{\rightarrow}-4	Н	
A0809	снз-	CO₂Me	Н	
A0810	CH3-	MeO₂C .	н	
A0811	CH3-	MeO ₂ C-{}	Н	
A0812	СН3-	CO ₂ Et	Н	
A0813	СН3-	EtO ₂ C	н	
A0814	СН3-	EtO ₂ C-{}	Н	Q
A0815	CH3-	SMe	н	Qu
A0816	CH3-	MeS	Н	Qu
A0817	CH3-	MeS-{}	Н	
A0818	CH3-	SO ₂ Me	Н	Qu
A0819	CH3-	MeO ₂ S	Н ,	

No.	R1	R2	R3	R4
	1/1	(5)	1/0	117
A0820	CH3-	MeO₂S-{}}-{	н	
A0821	CH3-	NH ₂	н	
A0822	CH3-	H ₂ N	н	
A0823	CH3-	H ₂ N-\\\	н	
A0824	снз-	NMe ₂	Н	
A0825	снз-	Me ₂ N	н	Q
A0826	СН3-	Me ₂ N-{	н	Q
A0827	СН3-	Cu-<	Н	Qi
A0828	CH3-	(N-(_)	н	Qr
A0829	CH3-	CH()-I	Н	Q
A0830	СН3		H	Qu
A0831	CH3-		н	Qr
A0832	CH3-		н	Qu
A0833	снз-		Н	Qu
A0834	CH3-		Н	Q
A0835	CH3-		Н	Qu
A0836	CH3-	H3CN_N-	Н	Q
A0837	CH3-	H3CN_N-	н	Q
A0838	CH3-	H ₃ CN_N-{_}	н	Q.,
A0839	CH3-	H ₃ C_CH ₃	н	Q
A0840	снз-	H ₃ C-{\(\sigma\)}{	н	Qu

No.	R1	R2	R3	R4
		CH3	, w	(4
A0841	CH3-	\	н	
A0842	CH3-	CH3	н	
A0843	CH3-	H₃C H₃C-⟨}}	н	
A0844	СН3-	H ₃ C H ₃ C	Н	
A0845	CH3-		н	
A0846	СН3-	F-{\(\sigma\)}	н	
A0847	CH3-	₽	н	
A0848	CH3-	\$	Н	Qu
A0849	CH3-	F-\	н	
A0850	CH3-	☆	н	
A0851	СН3-	CI_CI	Н	
A0852	СН3-	G-€5-	н	Qu
A0853	СН3-		Н	Q
A0854	CH3-		н	Q
A0855	СН3-		н	Q
A0856	CH3-		Н	
A0857	CH3-	H₃CO_OCH₃ →	н	Q
A0858	снз-	H ₃ CO-{\bigcite{}}	н	Q
A0859	снз-	H ₂ CO	н	
A0860	CH3-	осн,	Н	Q
A0861	CH3-	H ₃ CO-()	н	Q

No.	R1	R2	R3	R4
A0862	СН3-	H ₃ CO	Н	
A0863	CH3-	F_OCH ₃	Н	Q
A0864	СН3-	OCH ₃ F—√→	н	Qu
A0865	CH3-	OCH ₃ F—◯─┤	н	Qu
A0866	снз-	OCH ₃	Н	Q
A0867	СН3-		н	
A0868	снз-	CCH ₃ F	н	
A0869	снз-	H₃CO F-(□)	н	
A0870	CH3-	F.	н	Q
A0871	снз-	H ₃ CO_F	н	Q
A0872	снз-	H₃∞-⟨¯Ў;	н	Q
A0873	CH3-	H³co ∰-1	н	Q
A0874	CH3-	H₃CO-₹	н	
A0875	снз-	CI_OCH ₃	н	Q
A0876	СН3-	OCH₃ C⊢€	Н	Qu
A08 7 7	СН3-	OCH₃ Ci	н	
A0878	CH3-	OCH ₃	н	
A0879	снз-	CI-()-;	Н	
A0880	снз-	G G	н	
A0881	снз-	H₃CO_CI	н	Q.
A0882	снз-	H ₃ ∞-{_}	н	Q

No.	R1	R2	R3	R4
A0883	СН3-	H ₃ CO	н	Qu
A0884	CH3-	CI, H³CO-{_}_{\}	Н	Qu
A0885	CH3-	F_CH₃ →	Н	Qi
A0886	снз-	CH ₃ F-{}-{	Н	Q
A0887	снз-		Н	
A0888	снз-		H	
A0889 ·	СН3-	H ₃ C F—⟨}	Н	
A0890	СН3-	H ₃ C F	Н	
A0891	CH3-	H ₃ C_F	н	
A0892	CH3-	H₃C-{}_}	н	
A0893	CH3-	H,C	н	
A0894	CH3-	H ₃ C-	Н	
A0895	CH3-	BrOCH₃	н	
A0896	CH3-	OCH₃ Br—∰	н	
.A0897	СН3-	OCH ₃	н	
A0898	снз-	OCH ₃	н	Qu
. A0899	снз-	Br	н	
A0900	снз-	H ₅ CO Br	н	
A0901	снз-	H ₃ CO_Br	Н	Q
A0902	снз-	H₃∞-{\$\begin{array}{c}	Н	0,
A0903	СН3-	H³CO	Н	Q., .

No.	R1	R2	R3	R4
A0904	CH3-	Br. H ₃ CO-	н	
A0905	CH3-	H ₃ CO >	н	Qi
A0906	CH3-	OCH ₃	Н	Q
A0907	СН3-	CN-C≥OCH3	Н	Q.
A0908	снз-	H ₃ CO_}	н	Q
A0909	СН3-	H₃CO N-√	H	Q
A0910	CH3-	OCH,	Н	
A0911	снз-		н	
A0912	СН3-	OCH ₃ F	Н	
A0913	СН3-	H³CO-{{\sqrt{\sq}}\sqrt{\sq}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}	Н	
A0914	СН3-	CCH ₃ CCH ₃	Н	Qu
A0915	CH3-	H³CO-⟨∑⟩-! OCH³	Н	Qu
A0916	снз-		. н	Q
A0917	снз-	CI—CI	н	Q
A0918	CH3-	H3CO-CH	н	Q
A0919	CH3-	CI-CD-I OCH3	н	Q
A0920	снз-	H ₃ CO-{\i OCH ₃	н	Q.
A0921	CH3-	OCH ₃	н	
A0922	снз-	H ₃ CO	н	
A0923	CH3-	H ₃ CO-(){}{}{}{}{}	н	Qu
A0924	снз-	OCH ₃ }	н	Qu

特願2003-126022

No.	R1	R2	R3	R4
A0925	СН3-	H ₃ CO ,	Н	
A0926	CH3-	H ₃ CO-	н	Q
A0927	СН3-		Н	Q
A0928	снз-	H ₃ CO	н	Q
A0929	снз-	H ₃ CO-<	н	Q
A0930	CH3-		н	Q
A0931	СН3~		Н	Q
A0932	снз-	F-{}-{}-	н	
A0933	СН3-	ďď	н	
A0934	CH3-		Н	
A0935	CH3-		. н	
A0936	CH3-	Q-\(\oddsymbol{O}\)	н	
A0937	СН3-	Ò - ⊘	н	Qu
A0938	СН3-		н	Qu
A0939	CH3-		Н	
A0940	CH3-	OCT'	н	
A0941	CH3-	CH3-	н	l,
A0942	CH3-	CH3CH2-	Н	Ŷ,
A0943	CH3-	∼ `	н	<u></u>
A0944	СН3-	Y	Н	2, 2,
A0945	CH3-	~ ~\	н	بُ

No.	R1	R2	R3	R4
A0946	CH3-	人、	Н	Ŷ,
A0947	СН3-	~	Н	2,
A0948	CH3~	7	н	Ŷ,
A0949	CH3-	~~\`\	н	4
A0950	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	l,
A0951	CH3-	X	н	2,
A0952	CH3-	7	н	l,
A0953	СН3-	\\\\	н	Ŷ,
A0954	CH3-	人、	н	Ŷ,
A0955	CH3-	^	н	l,
A0956	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	L,
A0957	CH3-	~~~``	н	· L,
A0958	СН3~	L~~~	н	L,
A0959	CH3-	Qu	н	<u>گ</u>
A0960	снз-		н	Ŷ,
A0961	снз-	Qui	н	l,
A0962	СН3-	\triangleright	н	ا ا
A0963	снз-	$\Diamond \dashv$	н	گ _ا ر
A0964	СН3-	\bigcirc	Н	\$, \$,
A0965	CH3-	\bigcirc \dashv	Н	ب
A0966	СН3-		Н	l,

No.	R1	R2	R3	R4
A0967	CH3-		н	
A0968	CH3-		Н	l,
A0969	CH3-	⊘ ∤	Н	<u>گ</u>
A0970	CH3-		н	<u>گ</u> ر
A0971	CH3-		н	Ŷ,
A0972	СН3-	F-(-){	Н	گ _ا
A0973	CH3-	F-{}-{	н	l,
A0974	CH3-	F	н	Ly .
A0975	CH3-	CI	н	Ŷ,
A0976	СН3-	CI →	н .	Ŷ,
A0977	CH3-	c⊢ (}-	н	L,
A0978	CH3-	C⊢ ()—{	нi	
A0979	CH3-	C⊢-{_}···{	H	l,
A0980	CH3-	Br	н	l,
A0981	CH3-	Br	н	<u>L</u> y
A0982	СН3-	Br−€	Н	بار م
A0983	CH3-	Br—C>-{	н	l,
A0984	CH3-	Br−€∑m{	н	i,
A0985	CH3-	\	н	l,
A0986	CH3-		Н	Î,
A0987	CH3-		н	<u>گ</u> ې

No.	R1	R2	R3	R4
A0988	СН3-	CH ₃	Н	<u></u>
A0989	снз-	(_){ H ₃ C	н	
A0990	СН3-	H ₃ C-(){	н	2,
A0991	СН3-	C ₂ H ₅ -{	Н	2,
A0992	CH3-	n-C ₃ H ₇ -	Н	Ŷ,
A0993	СН3-	n-C ₄ H ₉ -{_}-	Н	٨,
A0994	СН3-	OH →	H	2,
A0995	СН3-	HO ———	н	25
A0996	снз-	HO- ⟨ }{	н	2,
A0997	СН3-	OCH₃. <>	Н	2,
A0998	снз-	H ₃ CO	Н	2
A0999	CH3-	H₃CO-{_}_{	Н	<u>م</u> رّ
A1000	CH3-	H₃CO- ()—{	н	4
A1001	СН3-	H ₃ CO-	н	2,
A1002	GH3-	OC ₂ H ₅	н	Ŷ,
A1003	СН3-		н	<u></u>
A1004	СН3-	C ₂ H ₅ O-{}	Н	Ŷ,
A1005	CH3-	n-C ₃ H ₇ O-(){	н	گ _ا
A1006	CH3-	n-C ₄ H ₉ O-	Н	l,
A1007	CH3-	NO ₂	н	l,
A1008	СН3-		н	Ĭ,

No.	R1	. R2	R3	R4
A1009	снз-	O ₂ N-()	Н	L,
A1010	CH3-	CN ⟨_>⊣	Н	ئى ئ
A1011	CH3-	NC →	н	١
A1012	CH3	NC-{}	н	ب
A1013	CH3-	CF ₃	н	٤,
A1014	CH3-	F ₃ C	н	<u>Ļ</u> ,
A1015	CH3-	F ₃ C-__	Н	l,
A1016	CH3-	СООН	н	l,
A1017	CH3-	HOOC	н	Ŷ,
A1018	CH3-	ноос-	н	l,
A1019	CH3-	CO₂Me	Н	Ŷ,
A1020	CH3-	MeO ₂ C	Н	<u></u> ,
A1021	СН3	MeO ₂ C-{_}}-{	н	١,
A1022	CH3-	CO ₂ Et	н	2,
A1023	CH3-	EtO ₂ C	Н	2,
A1024	СН3-	EtO ₂ C-⟨}	н	<u></u> <u>L</u> ,
A1025	СН3-	SMe	Н	2,
A1026	CH3-	MeS	н	Ŷ,
A1027	CH3-	MeS-⟨	н	l,
A1028	CH3-	SO₂Me	Н	<u></u>
A1029	СН3-	MeO ₂ S 	н	کہ

No.	R1	R2	R3	R4
A1030	CH3-	MeO ₂ S-{}	н	<u>گ</u>
A1031	CH3-	NH₂ (=)—{	н	<u>گ</u>
A1032	СН3-	H ₂ N →	н	گي
A1033	СН3-	H_2N	Н	Ŷ,
A1034	СН3-	NMe ₂	н	L,
A1035	CH3-	Me ₂ N	н	١,
A1036	СН3-	Me ₂ N-	Н	٢,
A1037	CH3-	(n-\()	Н	<u>~</u>
A1038	CH3-		н	4
A1039	CH3-	(n-()-i	Н	4
A1040	СН3-		н	4
A1041	снз-	○n-	н	<u>م</u> رّ
A1042	CH3-	_\-\\	н	٧,
A1043	CH3-		н	l,
A1044	CH3-		н	٩
A1045	СН3-		Н	l,
A1046	снз-	H³CN_N-\}	Н	٤,
A1047	снз-	H³CN_N-⟨_}	н	٨
A1048	СН3-	H3CN_N-{}-}	н	2
A1049	СН3-	H ₃ C_CH ₃	Н	2,
A1050	СН3-	H³C-{_}}-4	Н	2,

No.	R1	R2	R3	R4
A1051		©H3	Н	
A1052	CH3-	H ₃ C CH ₃ CH ₃	н	<u></u>
A1053	СН3-	H₃C H₃C-(}	H	<u>گ</u>
A1054	СН3-	H ₃ C 	н	L,
A1055	CH3-		H	٧,
A1056	СН3-	F-(н	گ, گ,
A1057	СН3-	ď-i	н	
A1058	CH3-	¢.	н	گر گر
A1059	СН3-	F	н	<u>م</u> رّ
A1060	СН3-		Н	2
A1061	СН3-		Н	l,
A1062	CH3-	CI—CI→	н	L,
A1063	СН3-		н	
A1064	СН3-	Ç.	Н	٤
A1065	СН3-		н	<u></u>
A1066	CH3-		н	2,
A1067	CH3-	H₃CO_OCH₃	н	<u></u>
A1068	CH3-	H₃CO-{\rightarrow}-3	н	٨
A1069	СН3-	H-CO	н	Ŷ,
A1070	CH3-	осн,	Н	<u></u> <u></u>
A1071	снз-	H ₃ CO →	н	<u></u> ,

No.	R1	R2	R3	L R4
A1072	CH3-	H ₂ CO — H ₂ CO	н	Å,
A1073	CH3-	F_OCH ₃	Н	Ŷ,
A1074	CH3-	OCH ₃ F—⟨□⟩→	н	l,
A1075	СН3-	OCH ₃ F—	н	Ŷ,
A1076	CH3-	OCH ₃ ·	н	بُ
A1077	CH3-	CCH ₃	н	<u>گ</u>
A1078	CH3-	OCH₃ F	н	Ŷ,
A1079	CH3-	H ₃ CO F—	Н	Î,
A1080	CH3-	H ₃ CO F	н	Ŷ,
A1081	СН3	H ₃ CO_F	н	<u>L</u> ,
A1082	CH3-	H₃CO-⟨¯¯ <mark>⟩</mark> —;	н	Ŷ,
A1083	CH3-	H3C0 H3C0	н	2,
A1084	СН3-	H₃CO-{	Н	4
A1085	СН3-	CI_OCH ₃	н	l,
A1086	СН3-	CH€ OCH3	Н	L,
A1087	CH3-	CI CCH ₃	н	<u>م</u> رً
A1088	CH3-	©CH ₃ CI	н	l,
A1089	СН3-	H ₃ CO CI———————————————————————————————————	Н	
A1090	СН3-	CI C	Н	2,
A1091	CH3-	H³co_ci →	н	<u></u> <u>,</u>
A1092	СН3-	H₃∞-{	н	l,

No.	R1	R2	R3	R4
A1093	СН3-	H,CO	H	<u></u>
A1094	CH3-	CI H³CO-{	Н	· Å,
A1095	снз-	F_CH₃ →	'н	Ŷ,
A1096	снз-	CH ₃ F-{}-{	Н	Ŷ,
A1097	СН3-		н	Ŷ,
A1098	снз-	CH₃ F	Н	<u></u>
A1099	снз-	H ₃ C F—√∑—}	Н	گ _ا
A1100	СН3-	risc	н	گ ^ا ن
A1101	СН3-	H₃C_F C	н	, 0
A1102	СН3-	H₃C-{	н	٧,
A1103	СН3-	H-sc	н	Ŷ,
A1104	CH3-	H ₃ C-\	н	<u>گ</u>
A1105	CH3-	Br_OCH ₃	н	2,
A1106	СН3-	OCH₃ Br—【】→	н.	عبر ا
A1107	CH3-	OCH₃ Br	н	
A1108	СН3	OCH ₃ Br	н	Ŷ,
A1109	CH3-	H₃CO	Н	گ _ا
A1110	CH3-	H ₃ CO Br	н	Î,
A1111	CH3-	H ₃ CO_Br	Н	l,
A1112	CH3-	H₃∞-√SH	н	l,
A1113	CH3-	H ₃ CO	н	i,

No.	R1	R2	R3	R4
133.	111	Br,	110	
A1114	CH3-	H3CO-{	н	l,
A1115	СН3-	H3CO_}	н	Î,
A1116	CH3-	OCH3	н	Ŷ,
A1117	снз-	CN-C}-OCH₃	н	<u>,</u>
A1118	СН3-	H ₃ CO >	н	Ŷ,
A1119	СН3-	H³CO CN-{}}-	н	l,
A1120	CH3-	Ch Cy	H	Ŷ,
A1121	СН3-	F-Q-1	н	2
A1122	.CH3-	OCH3 F	н	2,
A1123	снз-	H3CO-{\sqrt{\sq}\}}\sqrt{\sq}}}}}}}\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sq}}}}}}}}\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sq}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}	н	<u>~</u>
A1124	CH3-	осн ₃	н	2
A1125	CH3-	H³CO-⟨=⟩-} OCH³	н	<u>گ</u>
A1126	СН3-	- ₩	н	l,
A1127	CH3-	CI-CI-CI	н	٧,
A1128	СН3-	H ₃ CO-(\$\sum_{\text{a}}\)	Н	Ŷ,
A1129	CH3-	CI-CI-I OCH3	н	l,
A1130	CH3-	OCH ² H³CO-⟨□⟩-1 OCH ³	н	<u></u>
A1131	CH3-	OCH₃ ◯—Ć—;	н	l,
A1132	CH3-	H ₃ CO	н	Ŷ,
A1133	CH3-	H₃CO-{_}-{_}-	н.	<u></u> ,
A1134	CH3-	осн ₃ ;	Н	<u></u>

No.	R1	T	- D0	
No.		R2	R3	R4
A1135	СН3-	H ₃ CO ,	н	l,
A1136	снз-	H₃∞-	н	<u>گ</u>
A1137	СН3-		Н	l,
A1138	CH3-	H3C0	Н	l,
A1139	снз-	н₃∞-⟨_>_{	н	٤,
A1140	CH3-	₫-O-1	н	l,
A1141	СН3-		н	Ŷ,
A1142	СН3-	F-()-()-1	н	L,
A1143	СН3-	d-d`	н	l,
A1144	CH3-		н	Ŷ,
A1145	CH3-		н	2
A1146	CH3-	ď. ()	Н	
A1147	CH3-	\$\disp\\phi\$	н	
A1148	CH3-		H	
A1149	СН3-		н	l,
A1150	CH3-	OCT'	Н	L,
A1151	CH3-		н	2,
A1152	CH3-		н	Î,
A1153	CH3-	Ţ:	Н	<u></u>
A1154	CH3-	СН3-	СН3-	н
A1155	CH3~	СН3СН2-	CH3-	н

No.	R1	R2	R3	R4
		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	 	114
A1156	CH3-	,	CH3-	Н
A1157	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	снз-	н
A1158	CH3-	~	снз-	Н
A1159	CH3-	人、	CH3-	Н
A1160	CH3-	$\uparrow \uparrow$	СН3-	Н
A1161	СН3-	74	СН3	Н
A1162	снз-	~~``\	снз-	Н
A1163	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	CH3-	H
A1164	СН3-	X,	СН3-	Н
A1165	CH3-	*	CH3-	Н
A1166	CH3-	\\\\	CH3	Н
A1167	снз-		СН3	Н
A1168	CH3-	^~~``	CH3-	н
A1169	CH3-	\\\\	CH3-	н
A1170	CH3-	~~~	CH3-	Н
A1171	CH3-		CH3-	Н
A1172	CH3-		СН3-	Н
A1173	CH3-		СН3-	н
A1174	CH3-		CH3-	Н
A1175	CH3-	$\triangleright \dashv$	CH3-	Н
A1176	CH3-	\Diamond -1	СН3-	Н

No.	R1	R2	R3	R4
110.	- 11.		110	<u>R4</u>
A1177	СН3	. 🕽	CH3-	н
A1178	CH3	\bigcirc	СН3-	н .
A1179	CH3-	\bigcirc -1	CH3-	H
A1180	CH3-		СН3-	н
A1181	СН3-		CH3-	н
A1182	снз-	<u></u>	CH3-	H
A1183	снз-	₽	CH3-	н
A1184	CH3-	F.	снз–	Н
A1185	снз-	F-();	CH3-	н
A1186	CH3-	F-{_}-{	СН3-	Н
A1187	CH3	F—{_}\{	CH3-	Н
A1188	снз-	CI	CH3-	Н
A1189	CH3-	CI	снз-	Н
A1190	CH3-	c⊢<_}-{	CH3-	Н
A1191	СН3-	c⊢ ∕ }-	СН3-	н
A1192	онз-	CI—(снз-	Н
A1193	CH3-	Br	СН3-	Н
A1194	CH3-	Br. →	снз-	Н
A1195	CH3-	Br—({{	СН3-	Н
A1196	CH3-	Br-{}-{	снз-	Н
A1197	CH3-	Br—Qin.{	СН3-	Н

	·	•		
No.	R1	R2	R3	R4
A1198	CH3-		снз-	Н
A1199	CH3-		СН3-	H ·
A1200	снз-		СН3-	н
A1201	СН3-	CH₃	СН3-	Н
A1202	CH3-	H ₃ C	СН3-	Н
A1203	CH3-	H ₃ C-{_}	СН3~	н
A1204	CH3-	C ₂ H ₅ —{	СН3~	Н
A1205	СН3-	n-C ₃ H ₇ —{	CH3-	Н
A1206	CH3~	n-C ₄ H ₉ ——	СН3	Н
A1207	СН3-	○H OH	CH3-	н
A1208	СН3-	HO	CH3-	Н
A1209	СН3-	HO-{\bigcirc}-{\}	СН3-	н
A1210	снз-	OCH ₃	СН3-	Н
A1211	CH3-	H ₃ CO	СН3-	Н
A1212	CH3-	H₃CO- ⟨_ };	СН3-	H .
A1213	CH3-	H³CO-{_}	CH3-	н .
A1214	CH3-	H₃CO-⟨⟩⊪{	CH3-	Н
A1215	СН3-	OC ₂ H ₅	CH3-	Н
A1216	. снз-	C ₂ H ₅ Q ⟨⟩→{	СН3-	Н
A1217	СН3-	C ₂ H ₅ O-{}	CH3-	н
A1218	СН3-	n-C ₃ H ₇ O-{	CH3-	Н

No	R1	R2	R3	- D4
No.	KI	(3)	100	R4
A1219	CH3-	n-C ₄ H ₉ O-<	CH3-	Н
A1220	снз-	NO ₂	СН3-	Н
A1221	CH3-	O ₂ N	СН3-	Н
A1222	CH3-	O ₂ N-{}	СН3-	Н
A1223	CH3-	CN	СН3-	Н
A1224	CH3-	NC	CH3-	Н
A1225	CH3-	NC-{_}\	CH3-	н
A1226	CH3-	NH ₂ →	снз-	Н
A1227	CH3-	H ₂ N	СН3-	Н
A1228	CH3-	H ₂ N-	СН3-	Н
A1229	CH3-	NMe ₂	снз-	Н
A1230	CH3-	Me ₂ N	CH3-	Н
A1231	CH3-	Me ₂ N-{	CH3-	Н
A1232	CH3-		СН3-	Н
A1233	CH3-	CH-(2)	снз-	Н
A1234	CH3	CN-(>-1	СН3-	Н
A1235	CH3-		снз-	Н
A1236	CH3-		CH3-	н
A1237	CH3-	Cv-⟨ C>-1	CH3-	н
A1238	СН3-		CH3-	н
A1239	CH3-	○v-	СН3-	н

No.	R1	R2	R3	R4
A1240	CH3-	o_`N-{_}}-	CH3	Н
A1241	CH3-	H ₃ CN N-	СН3	Н
A1242	CH3- ·	H ₃ CN N-	СН3-	Н
A1243	CH3-	H3CN N-{_}-{	CH3-	Н
A1244	CH3-	OCH ₃ F—√→	СН3-	Н
A1245	CH3-	OCH ₃	СН3-	н
A1246	CH3-	OCH ₃	СН3-	Н
A1247	СН3-		CH3-	Н
A1248	CH3-		CH3-	· Н
A1249	CH3-	СН3-	н	CH3-
A1250	CH3-	CH3CH2~	н	CH3-
A1251	СН3-	<u>~</u> ``	н	CH3-
A1252	CH3-	\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	н	CH3-
A1253	СН3-	· · ·	н	CH3-
A1254	СН3-	<u></u>	н	CH3-
A1255	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	снз-
A1256	СН3-	7	н	CH3-
A1257	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	CH3-
A1258	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	снз-
A1259 .	СН3-	<u> </u>	н	CH3-
A1260	СН3~	7	н	снз-

No.	R1	R2	R3	R4
A1261	CH3-	\\\\	н	СН3-
A1262	CH3-		н	CH3-
A1263	CH3-	^^^\	н	СН3-
A1264	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	СН3-
A1265	СН3-	\\\\	Н	СН3-
A1266	СН3-		н	CH3
A1267	CH3-		Н	CH3-
A1268	CH3-		Н	CH3-
A1269	CH3-		н	CH3-
A1270	СН3-	$\triangleright \dashv$	н	СН3-
A1271	CH3-	\Diamond	н	СН3-
A1272	СН3-	$\bigcirc \dashv$	н	СН3-
A1273	СН3-	\bigcirc \dashv	н	СН3-
A1274	CH3-	\bigcirc \vdash	н	СН3-
A1275	СН3-		н	СН3-
A1276	CH3-		Н	снз-
A1277	СН3-	<u></u>	н	СН3-
A1278	СН3-	△ -1	Н	СН3-
A1279	CH3-		н	СН3-
A1280	СН3-	F-(н	СН3-
A1281	снз-	F-{_}	Н	СН3-

	- 51	T		
No.	R1	R2	· R3	R4
A1282	CH3-	F-()m(н	СН3-
A1283	CH3-	CI →	н	СН3-
A1284	CH3-	CI	н	СН3-
A1285	CH3-	C ⊢	н	СН3-
A1286	СН3-	c (_>- (Н	СН3-
A1287	CH3-	CH	н	СН3
A1288	CH3-	Br	- н	СН3-
A1289	CH3-	Br. —∤	Н	СН3-
A1290	CH3~	Br—{	Н	СН3-
A1291	CH3-	Br—{}	Н	снз-
A1292	CH3-	Br—(Н	. СН3-
A1293	CH3-		н	. СН3-
A1294	СН3-	├	н	CH3-
A1295	CH3-		H	СН3-
A1296	CH3-	CH₃ <u></u>	Н.	CH3-
A1297	СН3-	H ₃ C	н .	CH3-
A1298	CH3-	H ₃ C-{}	Н	СН3-
A1299	CH3-		н	СН3-
A1300	CH3-	n-C ₃ H ₇ -∕	н	CH3~
A1301	снз-	n-C₄H ₉ —⟨	н	СН3-
A1302	CH3-	OH OH	. н	СН3-

	-	T		
No.	R1	R2	R3	R4
A1303	CH3-	HO —	н	снз-
A1304	CH3-	HO-{-}	Н	CH3-
A1305	GH3-	OCH ₃	н	снз-
A1306	СН3-	H₃CO —}-i	Н	CH3-
A1307	СН3-	H³CO-{_}-{	н	СН3-
A1308	CH3-	H₃CO- (_> -{	н	СН3-
A1309	СН3-	H ₃ CO-{\bigs\mu\ni\ni\ni\ni\ni\ni\ni\ni\ni\ni\ni\ni\ni\	H	СН3-
A1310	CH3-	OC ₂ H ₅	н	СН3-
A1311	СН3-		Н	СН3-
A1312	СН3-	C ₂ H ₅ O-{	н	СН3-
A1313	СН3-	n-C ₃ H ₇ O-	H	GH3-
A1314	CH3-	n-C₄H ₉ O- (_) —{	Н	CH3-
A1315	снз-	NO ₂	н	CH3
A1316	CH3-	O ₂ N	н	CH3-
A1317	снз-	O ₂ N-{}	н	СН3-
A1318	снз-	CN	н	СН3-
A1319	снз-	NC ——	н	CH3-
A1320	снз-	NC-{}-{	н	CH3-
A1321	CH3-	NH ₂	н	CH3-
A1322	СН3~	H ₂ N	н	CH3-
A1323	CH3-	H ₂ N-(T)	н	CH3-

No.	R1	R2	R3	R4
140.	· · · · · ·	NMe ₂ .	110	
A1324	СН3-		н	CH3-
A1325	СН3-	Me ₂ N	Н	CH3-
A1326	CH3-	Me ₂ N-√	н	CH3-
A1327	CH3-		н	CH3-
A1328	СН3-	CH-C	Н	CH3-
A1329	CH3-	Cи-⟨_}-ţ	н	СН3-
A1330	CH3-	_n	Н	СН3-
A1331	CH3-	_N	н	СН3-
A1332	CH3-	<u></u> 1	н	снз-
A1333	CH3-	•_ν- <u></u> ζ_>	н	СН3-
A1334	CH3-	o_n-⟨_}	Н	снз-
A1335	СН3-	o_n-{_}-{	н	СН3-
A1336	CH3-	H3CN_N-	Н	СН3-
A1337	СН3	H ₃ CN_N-	н	снз-
A1338	GH3-	H3CN_N-{}-{	н	СН3-
A1339	CH3-	OCH₃ F-√→	н	СН3-
A1340	CH3-	OCH₃ F—C—I	н	СН3-
A1341	CH3-	OCH₃ F-€>™{	н	СН3-
A1342	CH3-	CP	н	снз-
A1343	СН3-	CC,	н	СН3-
A1344	СНЗСН2-	СН3-	н	Н

No.	R1	R2	R3	R4
No.	- RI	R2	R3	R4
A1345	снзсн2-	CH3CH2-	H	Н
A1346	снзсн2-	^ \	Н	Н
A1347	СНЗСН2-	\	Н	Н
A1348	СНЗСН2-	✓ , `	н	Н
A1349	снзсн2-	人人	Н	Н
A1350	снзсн2-	γ	H	Н.
A1351	GH3CH2-	Y`	н	Н
A1352	снзсн2-	~~\`\	Н	н
A1353	СНЗСН2-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	н
A1354	снзсн2-	X	н	н
A1355	снзсн2-	7	н	Н
A1356	СН3СН2-		н	н
A1357	СНЗСН2-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	. н
A1358	СНЗСН2-		н	н
A1359	СН3СН2-	~~~	Н	н
A1360	СНЗСН2-		н	н
A1361	СНЗСН2-	Livr A	н	н
A1362	СНЗСН2-	Q _x	н	Н
A1363	GH3GH2-		н	н
A1364	СН3СН2-	0~~	Н	Н
A1365	СН3СН2-	\triangleright	н	Н

No.	R1	R2	R3	D4
140.	N	, RZ		R4
A1366	CH3CH2-	\Diamond	н	н
A1367	CH3CH2-	\bigcup^{\sim}	н	н
A1368	СН3СН2-	$\bigcirc \!$	н	Н
A1369	СН3СН2-	\bigcup	н	Н
A1370	СН3СН2-	\bigcirc	н	Н
A1371	СНЗСН2-	Õ	н	Н
A1372	CH3CH2-		H	Н
A1373	CH3CH2-	△	н	н
A1374	СНЗСН2-	F	Н	Н
A1375	CH3CH2~	F-(-)	н	Н
A1376	СНЗСН2-		Н	Н
A1377	СН3СН2-	F—(н	Н
A1378	СНЗСН2-	α ()	н	н
A1379	СНЗСН2-	c.	н	Н
A1380	СНЗСН2-	c⊢(_)—	н	Н
A1381	СНЗСН2-	c ⊢	Н	Н
A1382	СНЗСН2-		н	н
A1383	СНЗСН2-	Br →	Н	Н
A1384	СНЗСН2-	Br.	н	Н
A1385	СНЗСН2-	Br—(н	Н
A1386	СНЗСН2-	вг—(н	Н

No.	R1	R2	R3	D/
NO.		4	- R3	R4
A1387	снзсн2-	Br ~ ()⊪{	н	Н
A1388	снзсн2-		Н	Н
A1389	СНЗСН2-	<u></u>	н	Н
A1390	снзсн2-	J-{	Н	Н
A1391	снзсн2-	CH ₃	H	Н
A1392	снзсн2-	H ₃ C	н	н
A1393	СНЗСН2-	H₃C-⟨}	Н	Н
A1394	СНЗСН2-	C ₂ H ₅ -{	н	Н
A1395	СНЗСН2-		н	Н
A1396	СНЗСН2-		н	Н
A1397	СНЗСН2-		н	Н
A1398	СН3СН2-	HO	н	Н
A1399	СНЗСН2-	1	н	Н
A1400	СНЗСН2-	OCH₃	Н	Н
A1401	СН3СН2-	H ₃ CO	н	Н
A1402	СНЗСН2-	H₃CO-⟨}-	н	Н
A1403		H₃CO-{_ > -{	Н	Н
A1404	СНЗСН2-	H ₃ CO-{_}\\\	Н	Н
A1405	СНЗСН2-	OG ₂ H ₅	Н	Н
A1406	СН3СН2-	(_)-}	Н	Н
A1407	СН3СН2-	C ₂ H ₅ O-{}	Н	н

No.	R1	R2	R3	R4
<u></u>			- 3,00	114
A1408	СНЗСН2-	n-C ₃ H ₇ O- <u>\</u>	н	Н
A1409	СНЗСН2-	n-C₄H ₉ O- ⟨ _}-{	H	H
A1410	СНЗСН2-	\ <u>_</u> }_}	н	Н
A1471	СНЗСН2-	O ₂ N	н	н
A1412	СНЗСН2-	O ₂ N-{}	. н	Н
A1413	СНЗСН2-	CN →	н	Н
A1414	СНЗСН2-	NC	н	Н
A1415	СНЗСН2-	NC-{}-{	Н	Н
A1416	СНЗСН2-		Н	Н
A1417	СНЗСН2-	H ₂ N	н	Н
A1418	СНЗСН2-		н	Н
A1419	СНЗСН2-	NMe ₂	н	Н
A1420	СНЗСН2-	Me ₂ N	Н	Н
A1421	СНЗСН2-	Me ₂ N-⟨¯¯ <mark>></mark> {	н	Н
A1422	СНЗСН2-		н	Н
A1423	СНЗСН2-	منو	н	Н
A1424	СНЗСН2-	Cn-⟨∑-;	H	Н
A1425	СНЗСН2-		Н	Н
A1426	СНЗСН2-	(N-()	Н	Н
A1427	снзсн2-	\(\rightarrow\)\(\rightarrow\)\(\rightarrow\)	н	Н
A1428	СНЗСН2-		н	н

No.	R1	R2	R3	R4
A1429	СНЗСН2-	_N	н	н
A1430	СНЗСН2-	○ N - (>-!	н	н
A1431	CH3CH2-	H₃CN N-	н	. H
A1432	СНЗСН2-	H₃CN N-	н	Н
A1433	СНЗСН2-	H ₃ CN\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	Н
A1434	СНЗСН2-		Н	Н
A1435	СНЗСН2-		н	Н
A1436	СНЗСН2-	OCH ₃	Н	н
A1437	снасн2-	CQ .	Н	Н
A1438	СНЗСН2-	CC,	н	н
A1439	снзсн2-	CH3-	н	CH3-
A1440	СНЗСН2-	СН3СН2-	-н	СН3-
A1441	СНЗСН2-	<u> </u>	Н	CH3-
A1442	СНЗСН2-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	CH3-
A1443	снзсн2-	~~``	н	CH3-
A1444	снзсн2-		н	CH3-
A1445	снзсн2-	γ	н	CH3-
A1446	снзсн2-	丫	н	СН3-
A1447	снзсн2-	~~~	н	СН3-
A1448	СНЗСН2-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	H	СН3-
A1449	СН3СН2-	Xx	н	CH3-

No.	R1	R2	R3	R4
A1450	СНЗСН2-	7	н	снз-
A1451	СН3СН2-	\\\\	Н	CH3-
A1452	снзсн2-		Н	CH3~
A1453	СНЗСН2-	~~~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	CH3-
A1454	СН3СН2-	Y~~~`	Н	CH3-
A1455	СНЗСН2-	~~~	н	CH3-
A1456	снасн2-		н	CH3-
A1457	СН3СН2-		н	CH3-
A1458	СНЗСН2-		н	CH3-
A1459	снзсн2-		н	СН3-
A1460	СН3СН2-	$\triangleright \rightarrow$	н	СН3-
A1461	СНЗСН2-	\Diamond	H	CH3-
A1462	СНЗСН2-		н	CH3-
A1483	СН3СН2-	\bigcirc \dashv	н	СН3-
A1464	СНЗСН2-		н	СН3-
A1465	СНЗСН2-		Н	СН3-
A1466	СНЗСН2-		н	CH3-
A1467	СНЗСН2-	⊘ in•{	н	СН3-
A1468	СНЗСН2-		н	CH3-
A1469	СНЗСН2-	F.	н	CH3-
A1470	СНЗСН2-	F-()-1	н	CH3-

	54		- 50 7	
No.	R1	R2	R3	R4
A1471	СНЗСН2-	F-(н	СН3
A1472	снзсн2-	F	Н	снз-
A1473	снзсн2-	CI	Н	·CH3-
A1474	снзсн2-	CI 	н	СН3-
A1475	снзсн2-	c⊢ <u>_</u> _	Н	СН3-
A1476	снзсн2-	c⊢ (_> -	н	СН3-
A1477	снзсн2-	CH	н	CH3-
A1478	снзсн2-	Br ↓	н	снз-
A1479	снзсн2-	Br.	Н	снз-
A1480	снзсн2-	Br—{}{	н	CH3-
A1481	снзсн2-	Br—《	н	CH3-
A1482	СН3СН2-	Br—〈〉!!·{	н	СН3-
A1483	СН3СН2-		н	СН3-
A1484	СН3СН2-		н	CH3-
A1485	CH3CH2-	-{_}-	н	CH3-
A1486	СН3СН2-	CH₃	н	СН3-
A1487	СН3СН2-	130	Н	СН3-
A1488	СН3СН2-	H ₃ C-{_}-{	H	CH3-
A1489	1	C ₂ H ₅ -{_}	н	CH3-
A1490	СНЗСН2-	n-C ₃ H ₇ -{\bigcip}-{\big	н	CH3-
A1491	СНЗСН2-	n-C ₄ H ₉ -	н	снз-

N.	D1	Do	Da	
No.	R1	OH R2	R3	R4
A1492	снзсн2-		н	CH3-
A1493	СНЗСН2-	HO	н	CH3-
A1494 .	снзсн2-	<u></u>	н	СН3-
A1495	снасн2-	OCH ₃	н	CH3-
A1496	снзсн2-	H ₃ CQ	н	CH3-
A1497	снзсн2-		H	CH3-
A1498	снзсн2-	H ₃ CO-{_ > -{	н	CH3-
A1499	снзсн2-		н	CH3-
A1500	снзсн2-	OC ₂ H ₅	н	CH3-
A1501	СНЗСН2-	C ₂ H ₅ Q <u></u> _}-;	н	CH3-
A1502	снзсн2-	C ₂ H ₅ O-()	н	CH3-
A1503	снзсн2-	n-C₃H ₇ O- ⟨ ⟩{	н	CH3-
A1504	СНЗСН2-	n-C ₄ H ₉ O- <u>(</u>){	н	CH3-
A1505	снзсн2-	NO ₂	н	CH3-
A1506	снзсн2-	O ₂ N	н	CH3-
A1507	снзсн2-		н	CH3-
A1508	снзсн2-	<u>`_</u> ; _	н	CH3-
A1509	снзсн2-	NC	H	СН3-
A1510	снзсн2-		Н	CH3-
A1511	снзсн2-		н	CH3-
A1512	снзсн2-	H ₂ N	н	СН3-

No.	R1 _	R2	R3	R4
A1513	CH3CH2-		н	снз-
A1514	снзсн2-	NMe ₂	Н	СН3-
A1515	СНЗСН2-	Me ₂ N →	н	СН3-
A1516	СН3СН2-	Me ₂ N-√	н	снз-
A1517	снзсн2-		. н	СН3-
A1518	снзсн2-	CN-C)	н	СН3-
A1519	снзсн2-		н	СН3-
A1520	СНЗСН2-		н	CH3-
A1521	снзсн2-		н	CH3-
A1522	СН3СН2-	O+-	н	CH3-
A1523	СН3СН2-	○ \ \ \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	CH3-
A1524	СН3СН2-		н	CH3-
A1525	СН3СН2-		н	CH3-
A1526	снзсн2-	~	н	СН3-
A1527	снзсн2-	H³CN N-⟨_}	н	снз-
A1528	CH3CH2-	H3CN N-()-{	н	CH3-
A1529	СНЗСН2-	r 😂 '	н	снз-
A1530	СНЗСН2-		н	CH3-
A1531	СНЗСН2-	OCH ₃	н	снз-
A1532	СН3СН2-	- (7)	н	CH3-
A1533	СН3СН2-	- CCC,	н .	снз-

Table-2					
		R_3 R_4 R_1 R_1			
No.	R1	R ₅	R3	R4	R5
B1	СН3-	CH3-	н	Н	Н
· B2	СН3-	СН3СН2-	H	Н	н
B 3	СН3	∕ ∕∖¹	н	Н	н
B4	СН3-	Y	Н	н .	H
B5	CH3-	\\\ \\	н	Н	н
B6	СН3-	人、	н	Н	Н
B7	СН3-	丫	н	н	H
B 8	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	н	Н
B9	СН3-	Y~~	Н	Н	Н
B10	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	Н	H
B11	СН3-	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	Н	н	Н
B12	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	н	Н
B13	СН3-	Q _o ,	н	н	Н
B14	СН3-	Qai	Н	н	н
B15	CH3-	Q	н	н	Н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B16	СН3-		Н	Н	н
B17	CH3-		Н	Н	Н
B18	CH3-		Н	Н	Н
B19	СН3	F	Н	Н	н
B20	СН3-	F;	Н	Н	н
B21	СН3-	F-{}-{	н	Н	. Н
B22	CH3-	CI →	Н	н	н
B23	CH3-	CI.	Н	H	Н
B24	СН3	c	Н	Н	н
B25	СН3-	Br	Н	Н	н
B26	СН3-	Br	Н	Н	н
B27	СН3-	Br───	н	H	н
B28	СН3-	CH ₃	Н	н	н
B29	снз-	H ₃ C	Н	н	Н
B30	СН3-	H ₃ C-{}-{	Н	н	Н
B31	снз-	C ₂ H ₅ —{	Н	н	Н
B32	снз-	OH →	H .	н	Н
B33	СН3-	HO —	н	Н	Н
B34	CH3-	но-€}	н	н	н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B35	СН3-	OCH₃	Н	. Н	Н
B36	CH3-	H₃CO ———	H	Н	н
B37	СН3-	H ₃ CO-{_}-{	н	Н	н
B38	СН3-	C ₂ H ₅ O-	н	Н	н
B39	СН3-	NO ₂	н	Н	н
B40	CH3-	O ₂ N ⟨	н	Н	н
B41	СН3-	O ₂ N-{}	н	Н	н
B42	СН3-	CN	Н	Н	н
B43	снз-	NC	н	Н	н
B44	CH3-	NC-()-{	н	H .	н
B45	СН3-	90,	Н	Н	Н
B46	СН3-		Н	Н	Н
B47	снз-		Н	н	н
B48	СН3-	Q _n	н	Н	Н
B49	снз-	P ON	н	Н	Н
B 50	снз-		. Н	Н	н
B51	CH3-	O.W	Н	Н	Н
B52	CH3-		он	Н	н
B53	СН3-	F	он	н	н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B54	СН3-	F	он	Н	н
B55	СН3-	F-(он	Н	Н
B56	CH3-	CI C)	ОН	Н	Н
B57	СН3-	CI	он	Н	Н
B58	снз-	CI-(он	Н	н
B59	снз-	Br	он	H	Н
B60	CH3-	Br.	он	Н	н
B61	CH3-	Br{}-{	он	н	. Н
B62	CH3-	CH ₃	он	н	н
B63	CH3-	H ₃ C	ОН	н	н
B64	снз-	H ₃ C-{_}	он	Н	Н
B65	снз-	C ₂ H ₅ —{	он	Н	Н
B66	СН3-	он <i></i>	ОН	Н	Н
B67	снз-	HO	он	Н	Н
B68	СН3-	но-{-}	ОН	н	н
B69	снз-	OCH ₃	он -	н	Н
B70	. СН3-	H₃CO ⟨}	ОН	н	Н
B71	снз-	H₃CO- ⟨ _}-{	он	н	н
B72	СН3-	C ₂ H ₅ O-{}	он	н	н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B73	СН3-	NO ₂	CU.	Н	н
B/3	0110	<u>_</u> }_{	OH .	n	п
B74	СН3-	O ₂ N	ОН	Н	Н
B75	СН3-	O ₂ N-{}	ОН	н	н
B76	снз-	CN	ОН	Н	Н
B77	снз–	NC	ОН	н	Н
B78	снз-	NC-{}-{	он	н	н
B79	снз	ChO	ОН	Н	Н
B80	СН3-		ОН	н	Н
B81	СН3-		он	Н	Н
B82	СН3-		CN .	Н	Н
B83	снз-	F 	CN	Н	н
B84	СН3-	F	CN	Н	Н
B85	снз-	F-(-){	CN	н	н
B86	CH3-	CI	CN	Н	Н
B87	снз-	CI	CN	н	н
B88	CH3-	c⊢	CN	Н	Н
B89	СН3-	Br	CN	Н	Н
B90	СН3-	Br.	CN	Н	н
B91	СН3-	Br - ⟨}-{	CN	Н	Н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B92	CH3-	CH₃	CN	н	н
B93	CH3-	H ₃ C	CN	Н	н
B94	СН3-	H ₃ C-{}-{	CN	Н	н
B95	CH3-	C ₂ H ₅ —{	CN	Н	н
B96	СН3-	OH	CN	Н	н
B97	CH3-	HO ————————————————————————————————————	CN	Н	н
B98	CH3-	HO-{\bigs_}-{	CN	н	н
B99	CH3-	OCH₃	GN	н	н
B100	СН3-	H₃CO ————————————————————————————————————	CN	н	н
B101	снз-	H ₃ CO-{_}-{	CN	Н	Н
B102	снз-	C ₂ H ₅ O-{}}	CN	Н	Н
B103	снз-	NO ₂	CN	Н	н
B104	СН3-	O ₂ N	CN	Н	Н
B105	СН3-	O ₂ N-{}	CN	Н	Н
B106	снз-	CN →	CN	Н	Н
B107	СН3-	NC	CN	Н	н
B108	СН3-	NC-{_}	CN	Н	н
B109	СН3-		CN	н	н
B110	снз-		CN	Н	Н

No.	R1	IR2	R3	R4	R5
B111	снз-	CCC'	CN	Н	Н
B112	СН3-	Н	н	снз-	Н
B113	снз-	Н	н	СН3СН2-	H .
B114	СН3-	Н	н	∼ \	Н
B115	СН3-	Н	Н	7	Н
B116	СН3	Н	н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н
B117	снз-	н	Н	人小	Н
B118	снз-	Н	н	7	Н
B119	снз-	Н	Н	^	н
B120	СН3-	н	Н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н
B121	снз-	н	Н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н
B122	снз-	н	Н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н
B123	СН3-	H H	Н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н
B124	снз-	н	н		Н
B125	СН3-	Н	Н		Н
B126	снз-	н	н	Qui	н
B127	снз-	н	H		н
B128	снз–	н	Н	F	н
B129	снз-	н	Н	F	Н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B130	СН3-	н	н .	F-(){	Н
B131	СН3-	Н	H	CI →	н
B132	снз-	Н	н	CI	Н
B133	снз-	н	н	c⊢ (_}	Н
B134	снз-	Н	н	CI—CI—	Н
B135	снз-	н	н	Br →	Н
B136	СН3-	Н	н	Br.	Н
B137	СН3-	Н	н	Br—{}	Н
B138	СН3-	н	н	CH ₃	Н
B139	СН3-	Н	н	H ₃ C	Н
B140	СН3-	Н	Н	H₃C-⟨_	н
B141	СН3-	Н	Н	C ₂ H ₅ —{_}-{	Н
B142	СН3-	H	н	OH ⊘H	Н
B143	снз-	н	н	HO	н
B144	CH3-	н	н	HO-{\bigcirc}	н
B145	СН3-	н	н	OCH ₃	н
B146	СН3-	Н	н	H ₃ CO	Н
B147	CH3-	Н	Н	H ₃ CO-{	Н
B148	снз-	Н	Н	C ₂ H ₅ O-	н

No.	IR1	R2	R3	R4	R5
B149	снз-	Н	Н	NO ₂	Н
B150	СН3-	Н	н	O ₂ N	Н
B151	снз-	н	н	O ₂ N-{_}	Н
B152	СН3-	Н	Н	CN	н
B153	снз-	H .	Н	NC	н
B154	снз-	H	Н	NC-{}	Н
B155	снз-	н	Н		Н
B156	снз-	н	н		Н
B157	снз-	H	Н	FOI	н
B158	снз-	н	Н	H3C	н
B159	СН3-	H	н	FOS	н
B160	СН3-	н	н	PCO.N	н
B161	СН3-	н	н	P C N	н
B162	снз-	н	н		н
B163	СН3-	н	Н		н
B164	СН3-	н	н	⟨ }-₁	. ОН
B165	CH3-	Н	Н	F-4	он
B166	СН3-	н	н	F	он
B167	СН3-	н.	н	F-()-{	он

No.	R1	R2	R3	R4	lee -
				CI	R5
B168	СН3-	Н	Н	○	он
B169	снз-	н	н	CI;	он
B170	СН3-	н	Н	c⊢ <u></u> _}-{	ОН
B171	снз-	н	Н	Br	ОН
B172	СНЗ-	Н	н	Br.	он
B173	снз-	Н	н	Br—{}-{	ОН
B174	СНЗ-	Н	Н	CH₃	он
B175	CH3-	н	H.	H ₃ C	ОН
B176	СН3-	Н	Н	H ₃ C-{}	ОН
B177	СН3-	Н	н		ОН
B178	CH3-	Н	Н	OH ←	он
B179	СН3-	н	н	HO	ОН
B180	снз-	н	н	HO-{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar	ОН
B181	снз-	Н	н	OCH₃	ОН
B182	СН3-	Н	Н	H ₃ CO	он
B183	СН3-	н	н	H ₃ CO-	он
B184	СН3-	Н	Н	C ₂ H ₅ O-{}	он .
B185	снз-	Н	Н	NO ₂	он
B186	сн3-	н	Н	O ₂ N	ОН

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B187	СН3-	Н	Н	O ₂ N-(ОН
B188	СН3-	Н	н	CN	ОН
B189	CH3-	н	Н	NC	ОН
B190	СН3-	н	Н	NC-{_}	ОН
B191	СН3-	н	Н		он
B192	СН3-	Н	н		ОН
B193	СН3-	н	н	◯ -ŧ	CN
B194	СН3-	н	Н	F	CN
B195	СН3-	н	Н	F ;	CN
B196	СН3-	н	Н	F-{	CN
B197	СН3-	Н	Н	CI	CN
B198	CH3-	Н	н	CI	CN
B199	СН3-	Н	Н	c⊢<_>⊣	CN
B200	СН3-	н	H	Br	CN
B201	СН3-	н	Н	Br.	CN
B202	CH3-	н	Н	Br—{_}{	CN
B203	CH3-	н	Н	CH ₃	CN
B204	снз-	н	Н	H ₃ C	CN
B205	CH3-	Н	Н	H ₃ C-{_}	CN

No.	R1	R2	lR3	R4	R5
	 		110	()	
B206	CH3-	н	н		CN
B207	СН3-	н	н	OH →	CN
B208	СН3-	н	Н	HO →	CN
B209	снз-	н	н	HO-{\bigcirc}{	CN
B210	снз-	Н	Н	OCH ₃	CN
B211	снз-	Н	Н	H₃CO —;	CN
B212	снз-	н	Н	H ₃ CO-{_}-}	CN
B213	снз-	н	Н	C ₂ H ₅ O-{	CN
B214	снз-	H	Н	NO ₂	CN
B215	снз-	н	н	O ₂ N	CN
B216	снз-	н	Н	O ₂ N-{	CN
B217	снз-	н	н	CN	CN
B218	снз-	н	Н	NC	CN
B219	СН3-	н	Н	NC-{_}-{	CN
B220	СН3-	н	Н		CN
B221	СН3-	Н	Н	CCT	CN
B222	снз-	н	н	⟨ }-ŧ	2
B223	СН3-	н	Н	F	<u></u>
B224	СН3-	н	н	F.	الم

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B225	CH3-	Н	Н	F-{_}-{	Û,
B226	снз-	н	Н	CI	<u></u>
B227	снз-	Н	н	CI.	2
B228	снз-	Н	н	C⊢ ()—{	المركب ا
B229	снз-	Н	Н	Br {	Û,
B230	снз-	н	Н	Br.	
B231	снз-	Н	Н	Br────	<u></u>
B232	СН3-	н	Н	CH ₃	<u></u>
B233	CH3-	Н	Н	H₃C <u></u>	2,
B234	СН3-	Н	Н	H₃C-{\rightarrow}-{\}	<u></u>
B235	снз-	Н	Н		<u></u>
B236	снз-	н	н	OH ✓	
B237	СН3-	н	Н	HO	
B238	СН3	н	Н	HO-{\bigcirc}\{	₩
B239	СН3-	н	Н	OCH ₃	
B240	СН3-	Н	Н	H ₃ CQ	_\\\
B241	СН3-	. Н	н	H₃CO-{_}	₽
B242	СН3-	Н	н	C ₂ H ₅ O-	
B243	СН3-	н	Н	NO ₂	O Jon

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B244	CH3-	н	н	O ₂ N	0
B245	CH3-	н	Н	O ₂ N-_\	
B246	СН3-	н	Н	CN →	0
B247	CH3-	Н	н	NC →	0
B248	CH3-	н	н	NC-{}	0
B249	CH3-	н	Н		
B250	CH3-	Н	Н	CO'	9,

Particularly preferred compounds of the present invention represented by formula (I) include:

- 2-(3-Phenylpiperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(3-Fluorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-
- 2-(3-(3-Chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one:
- 2-(3-(2-Chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Bromophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(3-Bromophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one:
- 2-(8-(2-Bromophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Cyanophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(3-Cyanophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one:
- 2-(3-(2-Cyanophenyl)piperazin-1-yl)-8-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(3-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-
- 2-(3-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(6-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;

- 2-(3-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- (S)-2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- (R)-2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(5-Bromo-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,6-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyridyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,4-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyridyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,5-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)-8-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,6-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,4-Difluoro-6-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(1-Naphthyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2-Naphthyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(Benzofuran-2-yl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(Pyrrolidin-1-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;

- 2-(3-(2-methoxy-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(2-methoxy-5-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(Phenyl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one:
- 2-(3-(4-(4-Fluorophenyl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(4-Methoxyphenyl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(2-Methoxyphenyl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(Morpholin-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- (S)-2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- (R)-2-(3-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-Acetyl-3-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-Benzyl-3-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-(4-Fluorophenyl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- 2-(4-(6-Fluorobenofuran-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 *H*-pyrimidin-4-one;
- 2-(3-(Benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;
- (S)-2-(3-(Benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;

(R)-2-(3-(Benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidin-4-one;

2-(3-(6-Fluorobenzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;

2-(4-(6-Fluorobenzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one;

2-(4-(5-Methylbenofuran-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3*H*-pyrimidin-4-one; and

2-(4-(6-Fluorobenzothiophene-3-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one.

Salts of the aforementioned preferred compound, and solvates or hydrates of the aforementioned compounds and salts thereof are also preferred.

The 3-substituted-4-pyrimidone compounds represented by the aforementioned formula (I) can be prepared, for example, according to the method explained below.

(In the above scheme, definitions of \hat{K} , X and Y are the same as those already described.)

The 2-thiopyrimidone represented by the above formula (III) is prepared easily by a modification of the method described in EP 354,179. The reaction may be carried out in the presence of a base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate, triethylamine, diisopropylethylamine, and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en for 1 to 100 hours at a suitable temperature ranging from 0 °C to 200 °C under nitrogen or argon atmosphere or under ordinary air to afford the desired compound (III). Examples of a solvent for the reactions include, for example, alcoholic solvent such as

methanol, ethanol, 1-propanol, isopropanol, tert-butanol, ethylene glycol, propylene glycol; etheric solvents such as diethyl ether, tert-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, isopropyl ether; hydrocarbonic solvents such as benzene, toluene, xylene; halogenated hydrocarbonic solvents such as dichloromethane, chloroform, dichloroethane; aprotic polar solvents such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, sulfolane, hexamethylphosphoric triamide, water and the like. Generally, a single solvent or a mixture of two or more solvents may be used so as to be suitable to a base used.

Then the 2-thiopyrimidone derivative (III) is transformed into the 2-chloropyrimidone (IV) by a chlorinating agent. The reaction time and temperature depend on the chlorinating agent used. Examples of a chlorinating agent for the reactions include, for example, thionyl chloride, thionyl chloride and dimethylformamide, phosphorus oxychloride, phosphorus oxychloride and dimethylformamide, oxalyl chloride, phosphorous oxychloride and dimethylformamide, and phosphorus pentachloride.

The amine represented by the above formula (V) may be prepared by a modification of the method described in Japanese Patent Unexamined Publication [Kokai] No. 52-139085/1977 or according to well-known methods of one skilled in the art.

Then the chloride derivative (IV) is allowed to react with the amine (V) or salts thereof in the presence of a base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate, triethylamine, diisopropylethylamine, and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en for 0.1 to 100 hours at a suitable temperature ranging from 0 °C to 200 °C under nitrogen or argon atmosphere or under ordinary air to afford the desired compound (II).

Examples of a solvent for the reactions include, for example, alcoholic solvent such as methanol, ethanol, 1-propanol, isopropanol, tert-butanol, ethylene glycol, propylene glycol; etheric solvents such as diethyl ether, tert-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, isopropyl ether; hydrocarbonic solvents such as benzene, toluene, xylene; halogenated hydrocarbonic solvents such as dichloromethane, chloroform, dichloroethane; aprotic polar solvents such as formamide,

N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, sulfolane, hexamethylphosphoric triamide, water and the like. Generally, a single solvent or a mixture of two or more solvents may be used so as to be suitable to a base used.

The compounds of the present invention have inhibitory activity against TPK1, and they inhibit TPK1 activity in neurodegenerative diseases like Alzheimer disease, thereby suppress the neurotoxicity of A β and the formation of PHF and inhibit the nerve cell death. Accordingly, the compounds of the present invention are useful as an active ingredient of a medicament which radically enables preventive and/or therapeutic treatment of Alzheimer disease. In addition, the compounds of the present invention are also useful as an active ingredient of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of ischemic cerebrovascular accidents, Down syndrome, cerebral bleeding due to solitary cerebral amyloid angiopathy, progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitis, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalosis, Guam parkinsonism-dementia complex, Lewy body disease, Pick's disease, corticobasal degeneration frontotemporal dementia, vascular dementia, acute stroke and traumatic injuries, brain and spinal cord trauma, peripheral neuropathies, retinopathies and glaucoma, non-insulin dependent diabetes (such as diabetes type II), and obesity, manic depressive illness, schizophrenia, alopecia, cancers such as breast cancer, non-small cell lung carcinoma, thyroid cancer, T or B-cell leukemia and several virus-induced tumors.

As the active ingredient of the medicament of the present invention, a substance may be used which is selected from the group consisting of the compound represented by the aforementioned formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof, and solvates thereof and hydrates thereof. The substance, per se, may be administered as the medicament of the present invention, however, it is desirable to administer the medicament in a form of a pharmaceutical composition which comprises the aforementioned substance as an active ingredient and one or more of pharmaceutical additives. As the active ingredient of the medicament of the present invention, two or more of the aforementioned substance may be used in combination. The above pharmaceutical composition may be supplemented with an

active ingredient of other medicament for the treatment of, for example, Alzheimer disease, vascular dementia, acute stroke and traumatic injuries, brain and spinal cord trauma, peripheral neuropathies, retinopathies and glaucoma, non-insulin dependent diabetes (such as diabetes type II), and obesity, manic depressive illness, schizophrenia, alopecia, cancers such as breast cancer, non-small cell lung carcinoma, thyroid cancer, T or B-cell leukemia and several virus-induced tumors.

A type of the pharmaceutical composition is not particularly limited, and the composition may be provided as any formulation for oral or parenteral administration. For example, the pharmaceutical composition may be formulated, for example, in the form of pharmaceutical compositions for oral administration such as granules, fine granules, powders, hard capsules, soft capsules, syrups, emulsions, suspensions, solutions and the like, or in the form of pharmaceutical compositions for parenteral administrations such as injections for intravenous, intramuscular, or subcutaneous administration, drip infusions, transdermal preparations, transmucosal preparations, nasal drops, inhalants, suppositories and the like. Injections or drip infusions may be prepared as powdery preparations such as in the form of lyophilized preparations, and may be used by dissolving just before use in an appropriate aqueous medium such as physiological saline.

Sustained-release preparations such as those coated with a polymer may be directly administered intracerebrally.

Types of pharmaceutical additives used for the manufacture of the pharmaceutical composition, content rations of the pharmaceutical additives relative to the active ingredient, and methods for preparing the pharmaceutical composition may be appropriately chosen by those skilled in the art. Inorganic or organic substances, or solid or liquid substances may be used as pharmaceutical additives. Generally, the pharmaceutical additives may be incorporated in a ratio ranging from 1% by weight to 90% by weight based on the weight of an active ingredient.

Examples of excipients used for the preparation of solid pharmaceutical compositions include, for example, lactose, sucrose, starch, talc, cellulose, dextrin, kaolin, calcium carbonate and the like. For the preparation of liquid compositions for oral administration, a conventional inert diluent such as water or a vegetable oil

may be used. The liquid composition may contain, in addition to the inert diluent, auxiliaries such as moistening agents, suspension aids, sweeteners, aromatics, colorants, and preservatives. The liquid composition may be filled in capsules made of an absorbable material such as gelatin. Examples of solvents or suspension mediums used for the preparation of compositions for parenteral administration, e.g. injections, suppositories, include water, propylene glycol, polyethylene glycol, benzyl alcohol, ethyl oleate, lecithin and the like. Examples of base materials used for suppositories include, for example, cacao butter, emulsified cacao butter, lauric lipid, witepsol.

Dose and frequency of administration of the medicament of the present invention are not particularly limited, and they may be appropriately chosen depending on conditions such as a purpose of preventive and/or therapeutic treatment, a type of a disease, the body weight or age of a patient, severity of a disease and the like. Generally, a daily dose for oral administration to an adult may be 0.01 to 1,000 mg (the weight of an active ingredient), and the dose may be administered once a day or several times a day as divided portions, or once in several days. When the medicament is used as an injection, administrations may preferably be performed continuously or intermittently in a daily dose of 0.001 to 100 mg (the weight of an active ingredient) to an adult.

Examples

The present invention will be explained more specifically with reference to examples. However, the scope of the present invention is not limited to the following examples. The compound numbers in the examples correspond to those in the table above.

Reference Example 1: Synthesis of 2-mercapto-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one

A solution of ethyl 3-oxo-3-(4-pyrimidyl)propionate (34.1 g, 176 mmol),
N-methyl thiourea (47.5 g, 527 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecene (26.3 ml, 176 mmol) in ethanol (340 ml) was refluxed for 2 hours and the solution of methanesulfonic acid (16.9 g, 176 mmol) in water (70 ml) was added after cooling by

ice-water. The precipitate was washed with water, filtered and dried to give the title compound (30.2 g, 78%).

¹H-NMR (DMSO-de) δ : 3.56(s, 3H), 6.88(s, 1H), 8.24(dd, J=1.2, 5.4 Hz, 2H), 9.05 (dd, J=5.4 Hz, 1H), 11.94(s, 1H).

Reference Example 2: Synthesis of 2-chloro-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3 H-pyrimidin-4-one

Phosphorous oxychloride (4.60 g, 30 mmol) was added to dimethyl-formamide(32 ml) and stirred for 20 min at 0°C. 2-Mercapto-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-3H-pyrimidine-4-one(4.40 g, 20 mmol) was added to the solution and stirred 5 min and then stirred at 70°C for 2 hours. The reaction mixture was poured into ice water, neutralized by solid potassium carbonate, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by silica gel chromatography (ethyl acetate) gave the title compound (1.20 g, 27%).

1H-NMR (CDCl₃) $\delta: 3.74$ (s, 3H), 7.56(s, 1H), 8.18(d, J=5.1 Hz, 1H), 8.92(d, J=5.1 Hz, 1H), 9.30(s, 1H).

MS[M+H]+: 223.

Example 1: Synthesis of 2-(2-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-4-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-pyrimidin-4-one

A solution of 2-bromo-5-fluoroanisole (11.8 g, 57.6 mmol) in tetrahydrofuran (60 ml) was dropped into the magnesium (1.40 g, 57.6 mmol) in refluxed tetrahydrofuran (32 ml) containing small amount of 1,2-dibromoethane and refluxed for 15 min. After addition of tetrahydrofuran (50 ml), the solution was cooled to -78 °C and diethyl oxalate (7.41 g, 50.7 mmol) in diethyl ether (50 ml) was dropped into the solution. After stirring at the same temperature for 30 min, the solution was warmed to -10 °C and 1N aqueous hydrogen chloride (50 ml) and water were added. Organic layer was extracted with diethyl ether, washed with brine and dried over magnesium sulfate. After removal of the solvent under reduced pressure, purification of the residue by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 5/2) gave ethyl 2-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-oxoacetate

(6.80g, 59%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40(3H, t, J=7.1 Hz),3.87(3H, s), 4.89(2H, q, J=7.1Hz), 6.68(1H, d, J=10.5 Hz), 6.77-6.81(1H, m), 7.91-7.95(1H, m).

Ethylenediamine (0.60 g, 10.0 mmol) was added to a solution of ethyl 2-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-oxoacetate (2.26 g, 10.0 mmol) in ethanol(30 ml) and refluxed 4 hr. After removal of the solvent under reduced pressure, residue was washed with ethanol-diethyl ether to give 5,6-dihydro-3-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)pyrazinone (1.76 g, 79%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.50-3.56 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.88-3.92 (2H, m), 6.65(1H, d, J=11.0 Hz), 6.70-6.76 (1H, m), 6.89(1H, bs), 7.36-7.40(1H, m).

5,6-Dihydro-3-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)pyrazinone was added to the solution of lithium aluminium hydride (0.46 g, 12 mmol) in diethyl ether (25 ml) and refluxed for 6 hr. Water (0.48 ml), 15% sodium hydroxide solution (0.48 ml) and again water (1.21 ml) were added to the ice-cooled solution and the precipitate was filtered and washed with dichloromethane. Combined organic layer was evaporated to give 2-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)piperazine (0.83 g, 99%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.02(2H, s), 2.57-2.63 (1H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 2.92-2.99 (2H, m), 3.06-3.12 (2H, m), 3.80(3H, s), 4.06 (1H, d, J=10.0 Hz), 6.56-6.65 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=7.8 Hz).

2-Chloro-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-pyrimidin-4-one (223 mg, 1.0 mmol) was added to an ice-cooled solution of 2-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)piperazine (210 mg, 1.0 mmol), triethylamine (0.15 ml, 1.1 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) and stirred at that temperature for 0.5 hr and then at room temperature for 3 hours. Reaction was quenched by ice-water and the filtrate was washed with water and dried to give 2-(2-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-4-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-pyrimidin-4-one (262 mg, 66%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.89-2.98 (1H, m), 3.22-3.31 (3H, m), 3.60 (3H, s), 3.62-3.71 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.39-4.44 (1H, m), 6.43-6.73 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.52-7.56 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.87 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2 Hz).

4N Hydrogen chloride in 1,4-dioxane (0.2 ml) was added to the solution of 2-(2-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)piperazin-4-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)-pyrimidi n-4-one (238 mg, 0.6 mmol) in dichloromethane (5 ml) and stirred for 15 min. Wash

with methanol and ethyl acetate after removal of the solvent and dryness gave the title compound (223 mg, 86%).

Example 2: Synthesis of 2-(2-(4-chlorophenyl)-piperazine-4-yl)-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)pyrimidin-4-one

Dimethyl sulfoxide (60 ml) solution of 4-chlorophenacylbromide (11.11 g, 65.9 mmol) and water (1.7 ml) were stirred. The solution was extracted with ethyl acetate 3 times and washed with water twice and brine and then dried over sodium sulfate. After removal of the solvent, the residue was washed with hexane-ethyl acetate and dried to give 4-chlorophenylglyoxal (4.43 g, 50%).

1H-NMR (CDCl₃) $\delta:4.02-4.16(2H, m), 5.90-5.95(1H, m), 7.45-7.53(2H, m), 8.05-8.11(2H, m).$

A methanol (10 ml) solution of ethylenediamine (1.90 g, 31.6 mmol) was added to the ice-cooled solution of 4-chlorophenylglyoxal (4.43 g, 26.3 mmol) in methanol (100 ml) and tetrahydrofuran (30 ml) and stirred for 10 min. After addition of sodium tetrahydroborate (3.26 g, 86.3 mmol), additional methanol (50 ml) was added and stirred overnight. After removal of the solvent, diluted hydrochloric acid was added and extracted with ether twice. After addition of sodium hydroxide, basic aqueous layer was extracted with dichloromethane three times and washed with brine and dried over sodium sulfate. After removal of the solvent by filtration, purification of the residue by silica gel column chromatography (eluent; dichloromethane/ethanol = 10/1 to dichloromethane/ethanol/diethylamine = 20/2/1) to give 2-(4-chlorophenyl)-piperazine (0.43 g, 9%) ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.67(1H, dd, J=10.5, 12.0 Hz), 2.87-3.03(4H, m), 3.07-3.13(1H, m), 3.77(1H, dd, J=2.7, 10.2 Hz), 7.27-7.36(4H, m).

Triethylamine (528 mg, 5.2 mmol) was added to a solution of 4-(chlorophenyl)piperazine (216 mg, 1.1 mmol) and 2-chloro-3-methyl-6-(4-pyrimidyl)pyrimidin-4-one and stirred at 50°C for 2 hr. Solvent was removed under reduced pressure, and 1N aqueous sodium hydroxide solution was added to the residue and extracted by dichloromethane. After washing with brine and dryness

by sodium sulfate, solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified using ISOLUTE(registered trade mark) SI (International Sorvent Technology, UK)(eluent; dichloromethane/ethanol = 10/1) to give the title compound (396 mg, 95 %).

The compounds in the following table were prepared in the same manner as the methods described above. The compound numbers in the following table correspond to those shown in the above-described table of preferred compounds.

Table 3

No.	NMR	MS[M+1]
A0262	(DMSO-d6): 3.47(3H, s), 3.48-3.66(4H, m), 3.89-4.02(2H, m), 4.98(1H, m), 7.06(1H, s), 7.35-7.59(3H, m), 7.99(1H, dd, J=7.2, 6.9Hz), 8.25(1H, dd, J=5.4, 1.2Hz), 9.01(1H, d, J=5.1Hz), 9.31(1H, s), 9.84(1H, m), 10.19(1H, m).	367
A0263	(CDCl3):3.01(1H,dd,J=10.5,12.4Hz), 3.10-3.35(3H,m), 3.57(3H,s), 3.55-3.65(2H,m), 4.05(1H,dd,J=2.4,10.4Hz), 7.00-7.10(1H,m), 7.30(1H,s), 7.22(2H,m), 7.30-7.42(2H,m), 8.15(1H,dd,J=1.3,5.2Hz), 8.86(1H,d,J=5.2Hz), 9.27(1H,d,J=1.0Hz).	367
A0264	2.83(1H, dd, J=11.0, 11.9 Hz), 2.93(1H, s), 2.99-3.10(3H, m), 3.45(3H, s), 3.61-3.69(2H, m), 3.95(1H, dd, J=2.1, 10.3 Hz), 6.97(1H, s), 7.19(2H, t, J=8.8 Hz), 7.48-7.56(2H, m), 8.17(1H, dd, J=1.0, 5.0 Hz), 8.99(1H, d, J=5.1 Hz), 9.29(1H, d, J=1.0 Hz)(DMSO-d6)	367
A0264(HCI)	3.39-3.47(2H, m), 3.45(3H, s), 3.55-3.66(2H, m), 3.86-3.96(2H, m), 4.64-4.71(1H, m), 7.05(1H, s), 7.36(2H, t, J=8.7 Hz), 7.77-7.81(2H, m), 8.23(1H, dd, J=1.2, 5.1 Hz), 9.02(1H, d, J=5.1 Hz), 9.32(1H, d, J=1.2 Hz), 9.79(1H, d, J=10.2 Hz), 10.13-10.28(1H, m)(DMSO-d6)	367
A0267	(CDCl3):2.81(1H,dd,J=10.5,12.6Hz), 3.15-3.40(3H,m), 3.50-3.65(4H,m),3.65-3.80(1H,m), 4.51(1H,dd,J=2.7,10.5Hz), 7.20-7.45(4H,m), 7.74(1H,dd,J=1.5,7.5Hz), 8.15-8.20(1H,m), 8.85(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,s).	383
A0268	(CDCl3):3.00(1H,dd,J=10.5,12.6Hz), 3.10-3.35(3H,m), 3.50-3.70(5H,m), 4.03(1H,dd,J=2.4,10.5Hz), 7.32(4H,m), 7.50(1H,s), 8.15(1H,dd,J=1.2,5.1Hz), 8.87(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,d,J=1.5Hz).	383
A0269	3.40-3.50(2H, m), 3.45(3H, s), 3.53-3.65(2H, m), 3.87-3.97(2H, m), 4.68(1H, t, J=10.2 Hz), 7.05(1H, s), 7.59(2H, d, J=11.1 Hz), 7.75(2H, d, J=11.1 Hz), 8.22(1H, dd, J=1.5, 5.4 Hz), 9.02(1H, d, J=5.1 Hz), 9.31(1H, s), 9.83(1H, d, J=9.6 Hz), 10.11-10.25(1H, m)(DMSO-d6)	383

40074	(DMSO-d6):3.45(3H,s), 3.40-3.70(4H,m), 3.92(2H,t,J=14.1Hz), 4.67(1H,br s), 7.06(1H,s),	
A0274	7.68(2H,d,J=10.0Hz), 7.72(2H,d,J=10.0Hz), 8.22(1H,d,J=4.8Hz), 9.03(1H,d,J=4.8Hz), 9.31(1H,s), 9.88(1H,br s), 10.22(1H,br s).	427
	3.38-3.57(4H, m), 3.35(3H,s), 3.89(3H,s),	
	3.91-3.97(2H, m), 4.84-4.94(1H, m), 7.06(1H, s),	
A0289	7.08-7.15(1H, m), 7.18(1H, d, J=8,4 Hz).	070
AUZUS	7.41-7.49(1H, m), 7.68(1H, d, J=7.6 Hz),	379
	8.25(1H, d, J=4.9 Hz), 9.04(1H, d, J=5.1 Hz),	
	9.32(1H, s)(DMSO) (DMSO-d6) :3.40-3.75(7H,m),	
!	3.92(2H,t,J=13.2Hz), 4.64(1H,t,J=9.1Hz),	
1	7.00-7.10(2H,m), 7.23(1H,d,J=7.6Hz),	
A0290	7.35(1H,s), 7.42(1H,t, J=7.8Hz),	379
	8.23(1H,d,J=5.6Hz), 9.02(1H,d,J=5.2Hz),	
	9.32(1H,s), 9.65-9.80(1H,brd), 9.90-10.15(1H,brd).	
	(DMSO-d6): 3.42(3H, s), 3.36-3.58(4H, m),	
	3.79(3H, s), 3.83-3.95(2H, m), 4.61(1H, m),	
A0291	7.05(1H, s), 7.07(2H, d, J=8.1Hz), 7.60(2H, d.	379
	J=8.7Hz), 8.22(1H, dd, J=5.1, 1.2Hz), 9.02(1H,	
	d, J=5.4Hz), 9.31(1H, s), 9.58-9.74(2H, m).	
	1.31(3H, t, J=6.8 Hz), 3.44-3.59(2H, m), 3.48(3H, s), 3.87-3.97(2H, m), 4.09-4.20(2H, m),	
40004	4.80-4.91(1H, m), 7.06(1H, s), 7.09-7.17(2H, m),	
A0294	7.44(1H, t, J=7.4 Hz), 7.64(1H, d, J=7.5 Hz)	393
	8.23(1H, d, J=5.3 Hz), 9.03(1H, d, J=5.2 Hz),	
<u> </u>	9.32(1H, s), 9.49-9.60(2H, m)(DMSO-d6)	
٠	(DMSO-d6):3.45(3H,s), 3.64(3H,m), 3.93(3H,m), 4.78(1H,t,J=9.6Hz), 7.13(1H,s),	
A0304	7.97(2H,d,J=8.7Hz), 8.01(2H,d,J=8.7Hz),	374
	8.43(2H,d,J=6.2Hz), 8.93(2H,d,J=6.2Hz).	
	10.12(1H,s), 10.70(1H,s).	
	(CDCl3):2.00(4H,m), 3.05(1H,t,J=11.7Hz), 3.18-3.30(3H,m), 3.29(4H,m), 3.56(3H,s),	
	3.62(2H,m), 3.91(1H,d,J=8.4Hz),	
A0331	6.57(2H,d,J=8.7Hz), 7.31(3H,m),	418
	8.17(1H,dd,J=1.2,5.1Hz), $8.85(1H,d,J=5.1Hz)$.	
	9.27(1H,d,J=1.2Hz).	
	(CDCl3):3.02(1H,dd,J=10.8,12.6Hz), 3.18(8H,m), 3.56(3H,s), 3.61(1H,t,J=9.0Hz),	
	3.87(4H,m), 3.95(1H,dd,J=2.7,10.8Hz),	
A0337	6.93(2H,d,J=8.9Hz), 7.31(1H,s),	434
	7.36(2H,d,J=8.9Hz), 8.16(1H,dd,J=1.5,5.4Hz),	
	8.85(1H,d,J=5.4Hz), 9.27(1H,d,J=1.5Hz).	
	(CDCl3):2.36(3H,s), 2.59(4H,m), 3.02(1H,t,J=11.4Hz), 3.16-3.29(7H,m),	
10240	3.26(3H.s), 3.61(2H,m), 3.94(1H,d,J=8.0Hz),	
A0340	6.94(2H,d,J=8.7Hz), 7.31(1H,s),	447
	7.34(2H,d,J=8.7Hz), $8.16(1H,d,J=5.1Hz)$,	
A0361	8.85(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,s). 3.39-3.50(2H, m), 3.47(3H, s), 3.61-3.73(1H, m),	
	3.78(3H, s), 3.83(3H, s), 3.87-3.92(3H, m),	•
	4.92(1H, t, J=10.5 Hz), 6.99-7.11(3H, m),	•
	7.57(1H, d, J=2.7 Hz), 8.25(1H, dd, J=1.2, 5.1	409
	Hz), 9.03(1H, d, J=4.8 Hz), 9.31(1H, d, J=0.9	
	Hz), 9.78(1H, d, J=9.0 Hz), 10.21-10.38(1H, m)(DMSO-d6)	
Ļ <u></u>	ן אייט אייט אייט אייט אייט אייט אייט איי	

A0362	(DMSO-d6): 3.47(3H, s), 3.37-4.04(6H, m), 3.94(6H, s), 5.09(1H, m), 6.82(2H, d, J=8.4Hz), 7.05(1H, s), 7.45(1H, t, J=8.4Hz), 8.22(1H, m), 8.24(1H, dd, J=5.4, 1.5Hz), 9.05(1H, d, J=5.1Hz), 9.32(1H, s), 10.06(1H, m).	409
A0366	3.38-3.60(4H, m), 3.47(3H, s), 3.88-3.95(2H, m), 3.90(3H, s), 4.86-4.92(1H, m), 6.96-7.01(1H, m), 7.06(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.8 Hz), 7.71-7.79(1H, m), 8.23-8.24(1H, m), 9.03(1H, d, J=5.1 Hz), 9.32(1H, d, J=1.2 Hz), 9.55-9.72(2H, m)(DMSO)	397
A0367/ A0368	(DMSO-d6) :3.30-3.75(7H,m), 3.80-4.00(5H,m), 4.80-5.00(1H,m), 6.93-7.00(1H,m), 7.05(1H,s), 7.11(1H,dd,J=2.4,11.4Hz), 7.84(1H,m), 8.23(1H,d,J=5.1Hz), 9.03(1H,d,J=5.1Hz), 9.31(1H,s), 9.60-9.80(1H,brd), 9.90-10.15(1H,brd).	397
A0370	3.31-3.56(3H, m), 3.45(3H, s), 3.69-3.78(1H, m), 3.90-3.99(2H, m), 3.94(3H, s), 4.95-5.03(1H, m), 6.96-7.02(1H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.49-7.56(1H, m), 8.24(1H, d, J=4.4 Hz), 8.51-8.69(1H, m), 9.03(1H, d, J=5.1 Hz), 9.32(1H, s), 10.55-10.67(1H, m) (DMSO)	397
Á0378	2.77(1H, dd, J=10.5, 12.0 Hz), 3.18-3.30(3H, m), 3.61(3H, s), 3.64-3.71(2H, m), 3.86(3H, s), 4.37(1H, dd, J=2.1, 10.1 Hz), 6.89(1H, d, J=1.7 Hz), 6.99(1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 7.32(1H, s), 7.50(1H, d, J=8.2 Hz), 8.19(1H, d, J=5.2 Hz), 8.86(1H, d, J=5.2 Hz), 9.27(1H, s)(CDCI3)	413
A0399	(CDCl3):2.76(1H,dd,J=10.2,12.3Hz), 3.10-3.40(3H,m), 3.55-3.80(5H,m), 3.85(3H,s), 4.39(1H,dd,J=2.4,10.2Hz), 6.78(1H,d,J=8.7Hz), 7.32(1H,s), 7.39(1H,dd,J=2.7,8.7Hz), 7.72(1H,d,J=2.4Hz), 8.20(1H,dd,J=1.2,5.1Hz), 8.87(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,d,J=1.2Hz).	457
A0408	(CDCl3): 1.98-2.03(4H, m), 2.84(1H, m), 3.17-3.32(7H, m), 3.60(3H, s), 3.59-3.71(2H, m), 3.85(3H, s), 4.28(1H, d, 8.4Hz), 6.10(1H, d, J=1.8Hz), 6.18(1H, d, J=8.3Hz), 7.29(1H, s), 7.33(1H, d, J=8.4Hz), 8.21(1H, d, J=5.2Hz), 8.85(1H, d, J=5.2Hz), 9.27(1H, s).	448
A0409	(CDCl3):1.95-2.10(4H,m), 2.95-3.10(1H,m), 3.19-3.45(7H,m), 3.59(3H,s), 3.50-3.80(2H,m), 3.80(3H,s), 4.48(1H,dd,J=2.2,10.2Hz), 6.49(1H,dd,J=3.0,8.9Hz), 6.63-6.87(2H,m), 7.32(1H,s), 8.20(1H,dd,J=1.4,5.2Hz), 8.86(2H,d,J=5.2Hz), 9.27(1H,d,J=1.1Hz).	448
A0414	(CDCl3):3.14(2H,m), 3.22(1H,t,J=11.6Hz), 3.41(1H,t,J=11.6Hz), 3.82(2H,m), 3.83(3H,s), 3.88(3H,s), 4.58(1H,dd,J=3.1,11.0Hz), 6.51(2H,m), 7.32(1H,s), 8.19(1H,dd,J=1.5,5.3Hz), 8.86(1H,d,J=5.3Hz), 9.27(1H,d,J=1.5Hz).	415
A0423	(DMSO-d6):3.35-3.70(4H,m), 3.48(3H,s), 3.78(3H,s), 3.97(2H,m), 4.70(1H,m), 7.06(1H,t,J=7.7Hz), 7.07(1H,s), 7.15(1H,d,J=7.7Hz), 7.31(1H,d,J=7.7Hz), 7.39(1H,t,J=7.7Hz), 7.61(2H,d,J=8.1Hz), 7.70(2H,d,J=8.1Hz), 8.25(1H,d,J=4.5Hz), 9.07(1H,d,J=4.5Hz), 9.33(1H,s), 9.66(1H,br s).	455

ì	(DMSO-d6):3.61(3H,m), 3.76(3H,s), 3.81(3H,s),	T
A0425	4.01(3H,m), 4.69(1H,t,J=9.9Hz).	
	7.05(2H,d,J=9.0Hz), 7.07(1H,s).	
	7.67(2H,d,J=9.0Hz), 7.76(4H,s).	455
	8.24(1H,dd,J=1.2.5.1Hz), 9.03(1H,d,J=5.1Hz),	1
]	9.32(1H,d,J=1.2Hz), 9.79(1H,d,J=10.2Hz),	[
	10.07(1H,s).	ļ
	(DMSO-d6):3.30-3.70(4H,m), 3.42(3H,s),	
	3.96(2H,d,J=13.8Hz), 4.71(1H,t,J=11.3Hz),	1
A0434	7.06(1H,s), 7.33(2H,t,J=8.0Hz), 7.77(6H,m),	1 440
1 /10/10/1	8.24(1H,d,J=5.4Hz), 9.03(1H,d,J=5.4Hz),	443
i	9 32(1H c) 9 20(1H d 1=0 7H=) 40 20(4H)	
	9.32(1H,s), 9.80(1H,d,J=8.7Hz), 10.03(1H,s).	<u> </u>
	3.43-3.59(2H, m), 3.48(3H, s), 3.63-3.75(2H, m),	į
1	3.97-4.01(2H, m), 4.80-4.86(1H, m), 7.06(1H, s),	ł
1 40440	7.60-7.64(2H, m), 7.86-7.88(1H, m),	
A0442	7.95-8.00(2H, m), 8.05-8.07(1H, m),	399
	8.24-8.27(2H, m), 9.02(1H, d, J=5.4 Hz),	
İ	9.32(1H, s), 10.01(1H, d, J=10.2 Hz),	
	10.30-10.41(1H, m)(DMSO-d6)	
	(CDCl3): 2.97(1H, dd, J=12.3, 10.5Hz).	
	3.18-3.28(5H, m), 3.58(3H, s), 3.59(1H, m),	İ
A0517	3.77(1H, m), 4.27(1H, dd, 10.2, 2.7Hz),	
A0517	4.62(2H, m), 6.89(1H, t, J=7.5Hz), 7.16(1H, m),	391
	7.27(1H, m), 7.28(1H, s), 8.26(1H, dd, J=5.4,	
	1.5Hz), 8.86(1H, d, J=5.4Hz), 9.26(1H, s).	
	(DMSO-d6):3.15-3.35(1H,m), 3.38-3.50(4H,m),	
	3.70-4.30(9H,m), 5.00-5.20(1H,m),	
	7.00-7.10(2H,m), 7.10-7.20(1H,m),	
A0864	7.30-7.50(6H,m), 8.15-8.20(1H,m),	487
	8.30-8.40(1H,brd), 9.05(1H,d,J=5.1Hz),	
	9.31(1H,d,J=0.9Hz).	
	(CDC(2) :1 90 0 40(2)	<u> </u>
	(CDCl3):1.80-2.40(3H, m), 3.12-3.34(4H, m),	
	3.39-4.20(7.6H, m), 4.50-5.07(0.6H, m),	
A1074	5.30-5.60(0.7H, m), 5.72-6.05(0.1H, m),	439
	6.52-6.80(2H, m), 6.82-7.22(1H, m), 7.28(1H, s),	-100
	8.18(1H, d,J=4.8Hz), 8.89(1H, d,J=5.1Hz),	
····	9.28(1H, d,J=1.2Hz)	
	(CDCl3):2.50-2.62(1H,m), 2.80-2.95(1H,m),	
	3.02-3.20(1H,m), 3.25-3.40(1H,m),	
A1339	3.50-3.74(5H,m), 3.75-3.80(1H,m), 3.85(3H,s),	411
71,000	6.60-6.80(2H,m), 7.30(1H,s),	411
	7.48(1H,t,J=8.4Hz), 8.19(1H,dd,J=1.2,5.1Hz),	
	8.86(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,d,J=1.5Hz).	
	(DMSO-d6):2.55(3H,d,J=3.9Hz).	
A1340/ A1341	3.40-3.80(3H,m), 3.45(3H,s), 3.80-4.15(6H m)	
	4.85-5.15(1H,m), 6.90-7.05(1H,m), 7.05(1H,s)	
	7.13(1H,dd,J=2.4,11.4Hz),	411
	8.21(1H,dd,J=1.2,5.1Hz), 9.04(1H,d,J=5.1Hz),	
	9.31(1H,d,J=1.2Hz), 11.50-12.20(1H,brd).	
B013	1.31-1.46(1H, m), 1.60-1.96(3H, m),	
	2.17-2.30(1H, m), 2.89-3.02(2H, m), 3.41(3H, s),	
	3.61(1H, d, J=12.4 Hz), 3.80(1H, d, J=13.5 Hz),	1
	3.90-4.01(2H, m), 6.89-7.01(3H, m), 6.96(1H, s),	378
	7 27-7 32(2H m) 9 40/411 3 1-4 4113	
	7.27-7.32(2H, m), 8.18(1H, d, J=4.4 Hz),	
	8.96(1H, d, J=5.0 Hz), 9.28(1H, s)(DMSO-d6)	

B014	1.33-1.49(1H, m), 1.60-1.93(3H, m), 2.20-2.32(1H, m), 2.89-3.04(2H, m), 3.41(3H, s), 3.63(1H, d, J=13.3 Hz), 3.82(1H, d, J=11.1 Hz), 4.22-4.37(2H, m), 6.95(1H, s), 7.51-7.56(2H, m), 7.65-7.70(1H, m), 8.00-8.03(2H, m), 8.17(1H, dd, J=1.1, 5.1 Hz), 8.87(1H, d, J=5.1 Hz), 9.28(1H, d, J=1.0 Hz)(DMSO-d6)	406
B048	(CDCl3): 1.93-2.07(3H, m), 2.38(1H, m), 3.09(1H, m), 3.46(1H, m), 3.57(3H, s), 3.61-3.70(2H, m), 4.05(1H, m), 7.26-7.34(2H, m), 7.59-7.61(2H, m), 7.76(1H, m), 8.16(1H, m), 8.83(1H, m), 9.27(1H, s).	389
B049	(CDCl3): 1.92-2.08(3H, m), 2.36(1H, m), 3.11(1H, m), 3.44(1H, dd, J=12.9, 10.8Hz), 3.58(3H, s), 3.61-3.70(2H, m), 4.06(1H, m), 7.11(1H, m), 7.28-7.33(2H, m), 7.70(1H, dd, J=8.7, 4.8Hz), 8.15(1H, m), 8.86(1H, d, J=5.4Hz), 9.28(1H, s).	407
B050	1.93-2.11(3H, m), 2.33-2.45(1H, m), 3.08-3.16(1H, m), 3.46(1H, dd, J=11.4, 12.9 Hz), 3.59(3H, s), 3.62-3.71(2H, m), 4.06(1H, d, J=12.6 Hz), 7.32-7.37(1H, m), 7.32(1H, s), 7.57-7.64(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.1 Hz), 8.16(1H, dd, J=1.2, 5.4 Hz), 8.84(1H, d, J=4.8 Hz), 9.28(1H, d, J=0.9 Hz)(CDCl3)	389
B051	1.91-2.11(3H, m), 2.35-2.43(1H, m), 3.08-3.16(1H, m), 3.42-3.50(1H, m), 3.59(3H, s), 3.62-3.71(2H, m), 4.05(1H, d, J=11.1 Hz), 7.32(1H, s), 7.33-7.37(1H, m), 7.57-7.65(2H, m), 7.75(1H, d, J=7.8 Hz), 8.16(1H, d, J=5.7 Hz), 8.84(1H, d, J=5.4 Hz), 9.28(1H, d, J=1.2 Hz)(CDCI3)	389
B130	1.78-1.96(4H, m), 2.73-2.90(1H, m), 3.02-3.09(2H, m), 3.46(3H,·s), 3.84(2H, d, J=12.6 Hz), 6.98(1H, s), 7.11-7.17(2H, m), 7.33-7.38(2H, m), 8.25(1H, d, J=5.1 Hz), 9.01(1H, d, J=4.8 Hz), 9.30(1H, s)(DMSO-d6)	366
B157	1.90-2.05(2H,m), 2.18-2.35(2H,m), 2.92-3.09(1H,m), 3.10-3.23(2H,m), 3.58(3H,s), 3.72-3.83(2H,m), 6.95-7.07(1H,m), 7.22(1H,dd,J=2.2,9.0Hz), 7.34(1H,s), 7.46(1H,s), 7.48-7.55(1H,m), 8.20(1H,d,J=5.3Hz), 8.88(1H,d,J=5.2Hz), 9.29(1H.s)(CDCI3)	406
B158	1.91-2.04(2H, m), 2.23(2H, d, J=8.9Hz), 2.44(3H, s), 2.97-3.11(1H, m), 3.16(2H, dd, J=11.1, 12.4Hz), 3.58(3H, s), 3.77(2H, d, J=13.0Hz), 7.12(1H, d, J=8.5Hz), 7.36-7.41(4H, m), 8.20(1H, d, J=5.3Hz), 8.87(1H, d, J=4.8Hz), 9.28(1H, s) (CDCI3)	402
B159	1.93-2.05(2H, m), 2.23(2H, d, J=12.6Hz), 3.19(3H, m), 3.58(3H, s), 3.81(2H, d, J=13.2Hz), 7.12-7.16(1H, m), 7.26(1H, s), 7.34(1H, s), 7.56(1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.77-7.76(1H, m), 8.20(1H, dd, J=1.2, 5.1Hz), 8.87(1H, d, J=5.1Hz), 9.29(1H, s) (CDCl3)	422

B160	2.01-2.22(5H, m), 3.20(2H, dd, J=1.4, 11.7Hz), 3.47(3H, s), 3.84(2H, d, J=13.2Hz), 6.99(1H, s), 7.32(1H, m), 7.72(1H, dd, J=2.1, 9.0Hz), 8.09(1H, dd, J=2.7, 9.1Hz), 8.27(1H, m), 9.01(1H, d, J=5.1Hz), 9.31(1H, d, J=1.5Hz) (DMSO-d6)	407
B162	2.13-2.43(4H,m), 3.10-3.38(3H,m), 3.57(3H,s), 3.65-3.83(2H,m), 7.30-7.40(3H,m), 7.45-7.59(1H,m), 7.62-7.80(1H,m), 8.10-8.22(1H,m), 8.88(1H,d,J=5.1Hz), 9.28(1H,s)(CDCl3)	389
B193	2.22-2.39(4H, m), 3.21-3.35(2H, m), 3.48(3H, s), 3.90(2H, d, J=13.5 Hz), 7.03(1H, s), 7.38-7.43(1H, m), 7.46-7.51(2H, m), 7.59-7.66(2H, m), 8.28(1H, d, J=5.0 Hz), 9.01(1H, d, J=5.0 Hz), 9.30(1H, s)(DMSO-d6)	373

Test Example: Inhibitory activity of the medicament of the present invention against P-GS1 phosphorylation by bovine cerebral TPK1

A mixture containing 100 mM MES-sodium hydroxide (pH 6.5), 1 mM magnesium acetate, 0.5 mM EGTA, 5 mM β -mercaptoethanol, 0.02% Tween 20, 10% glycerol, 12 μ g/ml P-GS1, 41.7 μ M [γ -32P] ATP (68 kBq/ml), bovine cerebral TPK1 and a compound shown in Table (a final mixture contained 1.7% DMSO deriving from a solution of a test compound prepared in the presence of 10% DMSO) was used as a reaction system. The phosphorylation was started by adding ATP, and the reaction was conducted at 25°C for 2 hours, and then stopped by adding 21% perchloric acid on ice cooling. The reaction mixture was centrifuged at 12,000 rpm for 5 minutes and adsorbed on P81 paper (Whatmann), and then the paper was washed four times with 75 mM phosphoric acid, three times with water and once with acetone. The paper was dried, and the residual radioactivity was measured using a liquid scintillation counter. The results are shown in the table below. The test compound markedly inhibited the P-GS1 phosphorylation by TPK1. The results strongly suggest that the medicaments of the present invention inhibit the TPK1 activity, thereby suppress the A β neurotoxicity and the PHF formation, and that the medicaments of the present invention are effective for preventive and/or

therapeutic treatment of Alzheimer disease and the above-mentioned diseases.

Table 4

Lable 4	
Compound	IC50
No.	
A0262	8.2nM
A0263	12nM
A0264	8.6nM
A0264(HCl)	7.9nM
A0267	2.6 nM
A0268	1.1 nM
A0269	1.7nM
A0274	8.1nM
A0289	0.0018 μ M
A0290	6.7nM
A0291	3.5nM
A0294	20nM
A0304	7.4 nM
A0331	10 nM
A0337	7.4 nM
A0340	1.2 nM
A0361	0.82nM
A0362	1.5nM
A0366	0.00072 μ Μ
A0367	
A0368	44nM
A0367	0.05.36
A0368	0.25nM
A0370	1.4nM
A0378	1.0 nM
A0399	0.71 nM
A0408	0.77nM
A0409	1.8 nM
A0414	1.7nM
A0423	15 nM
A0425	2.4 nM
A0434	3.4nM
A0442	2.5nM
A0517	1.5 nM
A0864	216 nM
A1074	1503 nM
A1339	26nM
A1340	374nM
A1341	
A1340	34nM
A1341	
B013	0.015 μ M
B014	0.0296 μ M

· 0.00063 μ M
0.0040 μ M
0.00066 μ M
0.0046 μ M
0.036 μ M
0.014 μ Μ
0.0058 μ M
0.14 μ M

Formulation Example

(1) Tablets

The ingredients below were mixed by an ordinary method and compressed by using a conventional apparatus.

Compound of Example 1	$30 \mathrm{\ mg}$
Crystalline cellulose	60 mg
Corn starch	100 mg
Lactose	200 mg
Magnesium stearate	4 mg

(2) Soft capsules

The ingredients below were mixed by an ordinary method and filled in soft capsules.

Compound of Example 1	30 mg
Olive oil	300 mg
Lecithin	20 mg

Effect of Invention

The compounds of the present invention have TPK1 inhibitory activity and are useful as an active ingredient of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of diseases caused by abnormal advance of TPK1 such as neurodegenerative diseases (e.g. Alzheimer disease) and the above-mentioned diseases.

【書類名】外国語要約書

ABSTRACT

1. A pyrimidone derivative having tau protein kinase 1 inhibitory activity which is represented by formula (I) or a salt thereof, or a solvate thereof or a hydrate thereof:

$$(X)_{m} \longrightarrow N \longrightarrow N$$

$$(Y)_{n} \longrightarrow N \longrightarrow N$$

$$(Y)_{n} \longrightarrow N$$

$$(X)_{m}

wherein R represents a C_1 - C_{12} alkyl group; the ring of:



represents piperazine ring or piperidine ring; each X independently represents a C_1 - C_8 alkyl group, an optionally partially hydrogenated C_6 - C_{10} aryl ring, an indan ring or the like; m represents an integer of 1 to 3; each Y independently represents a halogen atom, a hydroxy group, a cyano group or the like; when X and Y or two Y groups are attached on the same carbon atom, they may combine to each other to form a C_2 - C_6 alkylene group.

【書類名】 翻訳文提出書

【整理番号】 A31199M

【提出日】 平成15年 5月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【出願の表示】

【出願番号】 特願2003-126022

【特許出願人】

【識別番号】 000006725

【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 399050909

【氏名又は名称】 サノフィーサンテラボ

【代理人】

【識別番号】 110000109

【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

【代表者】 今村 正純

【確認事項】 本書に添付した翻訳文は、特願2003-126022

の正確な日本語への翻訳文であり、当該特許出願に記載 されていない事項が本書に添付した翻訳文に記載されて いる場合には、当該出願が拒絶又は無効となる可能性が

あると承知していることを申し述べる。

【提出物件の目録】

【物件名】 外国語明細書の翻訳文 1

【物件名】 外国語要約書の翻訳文 1

【書類名】 明細書

【発明の名称】 3-置換-4-ピリミドン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(I):

【化1】

$$(X)_{m}$$

$$(X)_{m}$$

$$(Y)_{n}$$

$$(Y)_$$

 ${$ 式中、Rは、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{12}$ のアルキル基を示し;

【化2】

はピペラジン環またはピペリジン環を示し;

Xはそれぞれ独立して、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基、一部が水素化されていてもよい置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環、置換されていてもよいインダン環、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から成る群から選ばれる $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を有し、かつ全部で $5 \sim 10$ 個の環構成原子を有する、置換されていることもあるヘテロ環、又は $X^1 - CO - (X^1)$ は置換されていてもよい $X^1 \sim C_{10}$ のアリール環、又は置換されていてもよい $X^1 \sim C_{10}$ のアルキル基を示す。)を示し;

mは1ないし3のいずれかの整数を示し;

Yはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $Y^1 - CO - (Y^1$ は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環、又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基を示す。)、又は $Y^2 - O - CO - (Y^2$ は置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基を示す。)を示し;

nは0ないし8のいずれかの整数を示し;

 $X \ge Y$ 、又は二つのY基が同じ炭素に結合している場合には、それらはそれぞれ結合して $C_2 \sim C_6$ のアルキレン基を形成してもよく;

および、mが1のとき、nは0で、XはX1-CO-であり、そのとき:

- (1) Xは無置換の1-ピペラジニル基の3位に結合していず、又は、4-アルキル-1-ピペラジニル基の3位に結合していず、又は
- (2) Xは無置換の1-ピペリジニル基の3位又は4位に結合していない。 で表されるピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【請求項2】 下記式(II)

【化3】

|式中、R、X、およびYは請求項1と同義であり;

を有する請求項1に記載のピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒 和物若しくはそれらの水和物。

【請求項3】 Rが $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ のアルキル基である請求項2に記載のピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【請求項4】 Rがメチル基またはエチル基であり; Yがピペラジン環又ピペリジン環の3位、4位又は5位にあり; p+qが1であり;およびrが0ないし3のいずれかの整数である請求項3に記載のピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【請求項5】 Xが置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基、又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環であり;Yが置換されていてもよい $C_{1} \sim C_6$ のアルキル基であり;Pが1であり;Qが0であり;Pが10 ないし10 いずれかの整数であり;Pが11 が12 が13 が 13 であり;14 に記載のピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【請求項6】 Xが置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいベンジル基であり; Yが置換されていてもよいメチル基であり; ZがNであり; およびrが0又は1である請求項5に記載のピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【請求項7】 Xが置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよいベンゾイル基、又は置換されていてもよいベンゾイソチアゾール環であり;Yが置換されていてもよいメチル基であり;ZがNであり、およびpが0である請求項4に記載のピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【請求項8】 Xが置換されていてもよいベンゼン環で置換された $C_1 \sim C_8$ の アルキル基、又は置換されていてもよいベンゼン環であり;Yが水酸基、シアノ 基、又は $Y^1-CO-(Y^1 \& C_1 \sim C_8 o$ アルキル基である。)であり;Zが C HまたはC-Yであり、D び r が O 又は1 である請求項4 に記載のピリミドン 誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【請求項9】 Xが置換されていてもよいベンジル基、又は置換されていてもよいベンゼン環であり、又は置換されていてもよいベンゼン環であり;Yが水酸基、シアノ基、又はアセチル基であり;ZがCHまたはC-Yであり、及びrが0又は1である請求項8に記載のピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【請求項10】 2-(3-フェニルピペラジン-1-イル)-3-メチル-6- (4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;

2-(3-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-6

- (4-ピリミジル) 3 H-ピリミジン-4-オン;
- -(4-ピリミジル) 3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-6-
- (4 ピリミジル) 3 H ピリミジン 4 オン;
- 2-(3-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチルー6-
- (4-ピリミジル) 3H -ピリミジン-4 -オン;
- 2-(3-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-6-
- (4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-6-
- 2-(3-(3-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-6-
- (4-ピリミジル) 3 H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(2-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチルー6-
- (4-ピリミジル) 3H -ピリミジン- 4 -オン;
- 2-(3-(4-シアノフェニル) ピペラジン-1-イル)-3-メチル-6-
- (4-ピリミジル) 3H-ピリミジン-4-オン;
- (4-ピリミジル) 3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(2-シアノフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-6-
- (4-ピリミジル) 3H -ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) -3-メチル-6
- (4-ピリミジル) 3 H-ピリミジンー4ーオン;
- 2-(3-(3-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) -3-メチル-6
- (4-ピリミジル) 3 Hーピリミジンー4ーオン;
- 2-(3-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチルー6
- (4-ピリミジル) 3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(2-エトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチルー6
- (4-ピリミジル) 3 H-ピリミジン-4ーオン;

```
2-(3-(6-フルオロー2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ー
3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;
2-(3-(5-フルオロー2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-
3 - メチル-6 - (4 - ピリミジル) - 3 H - ピリミジン-4 - オン;
2-(3-(4-フルオロー2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-
 3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;
   (S) - 2 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - (4 - 7) + 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 - 7) + 7 - (3 -
イル) -3-メチル-6- (4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
    (R) - 2 - (3 - (4 - 7) + 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 - 7) + (4 -
2-(3-(4-)000-2-) トキシフェニル) ピペラジン-1-イル) -3
-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;
  2-(3-(5-プロモー2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) -3
 ーメチルー6ー(4ーピリミジル)-3H-ピリミジンー4ーオン;
  -6-(4-ピリミジル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン;
  2-(3-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチ
- N - 6 - (4 - ピリミジル) - 3 H - ピリミジン- 4 - オン;
  2-(3-(3,4-i) + i) + i ピペラジン-1-i ル) -3-i チ
 \nu - 6 - (4 - ピリミジル) - 3 H - ピリミジン- 4 - オン;
  2- (3- (2, 5-ジメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) -3-メチ
  \nu - 6 - (4 - ピリミジル) - 3 H - ピリミジンー4 - オン;
   2-(3-(2,6-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチ
  2- (3-(2, 4-ジフルオロー6-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イ
  (1) (1) (2) (3) (3) (3) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4)
    2- (3- (1-ナフチル) ピペラジン-1-イル) -3-メチル-6- (4-
   ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
    2- (3- (2-ナフチル) ピペラジン-1-イル) -3-メチル-6- (4-
```

```
ピリミジル) - 3 H-ピリミジン-4-オン;
2-(3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)ピペラジン-1-イル
) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-メチルー
6 - (4 - ピリミジル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン:
2- (3- (4- (ピロリジン-1-イルーメチル) フェニル) ピペラジン-1
ーイル) -3-メチル-6- (4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン
2-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)
-3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;
2-(3-(2-メトキシ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペラジ
ン-1-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3 H-ピリミジン-4
ーオン:
2-(3-(2-メトキシ-5-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペラジ
ンー1-イル) - 3 - メチルー6 - (4 - ピリミジル) - 3 H - ピリミジンー4
ーオン;
2-(3-(4-(フェニル) フェニル) ピペラジン<math>-1-(1-1) -3-(3-1)
-6-(4-ピリミジル) - 3H-ピリミジン-4-オン;
-3 - メチル-6 - (4 - ピリミジル) - 3 H - ピリミジン-4 - オン;
2-(3-(4-(4-メトキシフェニル)フェニル)ピペラジン-1-イル)
-3 - メチル-6 - (4 - ピリミジル) - 3 H - ピリミジン-4 - オン;
2-(3-(4-(2-メトキシフェニル) フェニル) ピペラジン<math>-1-1イル)
-3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン:
2-(3-(4-(モルホリン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)
2-(3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピペラジンー
1-4ル) -3-メチル-6- (4-ピリミジル) -3 H-ピリミジン-4 -オ
```

ン;

- $2-(3-(4-7)\nu + 10-2-3) 4-3+\nu + 10-2-3 10-4$

- 2-(4-r+1)-3-(4-r+1)-2-x++2-r+1) ピペラジン-1-4ル) -3-x+1-6-(4-l+1)=2ル) -3 H-l+1=2 リミジン-4 オン;
- 2-(4-ベンジル-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3 H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-3-メチルー6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;
- 2- (4- (6-フルオロベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) -
- 3-メチル-6-(4-ピリミジル) 3H-ピリミジン-4ーオン;
- $(S) 2 (3 (\checkmark)) \checkmark (3 (\checkmark)) \lor (3 (\lor)) \lor (3 ($
-) 3 メチル 6 (4 ピリミジル) 3 H ピリミジン 4 オン;
- (R) 2 (3 (ベンゾイソキサゾール 3 イル) ピペリジンー <math>1 イル
-) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
- 2- (3- (6-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-

2-(4-(6-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン; 2-(4-(5-メチルベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン; 2-(4-(6-フルオロベンゾチオフェン-3-イル) ピペリジン-1-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オンから成る群から選ばれるピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【請求項11】 請求項1に記載の式(I)で表されるピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物から成る群より選ばれる物質を有効成分として含有する医薬。

【請求項12】 請求項1に記載の式(I)で表されるピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物から成る群からより選ばれるタウプロテインキナーゼ1の阻害剤。

【請求項13】 タウプロテインキナーゼ1の機能亢進に起因する疾患の予防及び/又は治療に用いる、請求項11に記載の医薬。

【請求項14】 神経変性疾患の予防及び/又は治療のための、請求項11に記載の医薬。

【請求項15】 前記疾患が、アルツハイマー病、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオパチーによる脳出血、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、レビー小体病、ピック病、皮質底部変性症、前頭側頭性痴呆、血管性痴呆、外傷性損傷、脳及び脊髄損傷、末梢性ニューロパシー、網膜症、及び緑内障から成る群から選ばれる、請求項14に記載の医薬。

【請求項16】 前記疾患が、インスリン非依存性糖尿病、肥満症、躁鬱病、精神分裂病、脱毛症、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T又はB細胞白血病、及びウイルス誘導性腫瘍から成る群から選ばれる、請求項11に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】

本発明は、神経変性疾患(例えばアルツハイマー病)などの、タウプロテインキナーゼ1の異常亢進に主に起因する疾患の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用な化合物に関する。

[0002]

【従来の技術】

アルツハイマー病は進行性の老年期痴呆であり、神経細胞の変性及び神経細胞数の減少による脳の萎縮が顕著に認められる。病理学的には、脳内に多数の老人斑と神経原線維変化が認められる。患者数は、老齢人口の増加と共に増大し、該疾患は深刻な社会問題を起こしている。この疾患の原因については諸説あるものの未だ不明であり、早期の解明が望まれている。

[0003]

アルツハイマー病に特徴的な 2つの病理変化の出現程度は、知的機能障害の程度とよく相関することが知られている。そこで、この 2つの病理変化の構成成分に関する分子レベルの研究を通して、該疾患の病因を明らかにしようとする研究が 1980年代前半より行われてきた。老人斑は細胞外に蓄積するもので、その主構成成分がアミロイド β 蛋白(本明細書において以下「 $A\beta$ 」と略す)であることが解明されている(Biochem. Biophys. Res. Commun., 120, 855(1984); EMBOJ, 4, 2757(1985); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4245(1985))。また、もう 1つの病理変化である神経原線維変化はペアードーヘリカルーフィラメント(Paired Helical Filament:本明細書において以下「PHF」と略す)と呼ばれる二重螺旋状の線維状物質が細胞内に蓄積してくるものであり、その主構成成分は脳に特異的な微小管付随蛋白質の一種であるタウ蛋白質であることが明らかにされている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 4506(1988); Neuron, 1, 827(1988))。

[0004]

さらに遺伝学的研究より、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子としてプレセ

ニリン1及び2が見つかり(Nature, 375, 754 (1995);Science, 269, 973 (1995);Nature. 376, 775 (1995))、プレセニリン1及び2の変異体が存在するとAβの分泌が促進することが明らかとなった(Neuron, 17, 1005 (1996);Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 2025 (1997))。これらの結果からアルツハイマー病は、何らかの原因でAβが異常に蓄積、凝集し、これがPHFの形成と連動して神経細胞の死を招くものと考えられている。また、虚血性脳血管障害に伴う神経細胞死の発生過程において、細胞外へのグルタミン酸流出、及びそれに応答するグルタミン酸受容体の活性化が重要な因子になると考えられる(最新医学, 49, 1506 (1994))。

[0005]

グルタミン酸受容体の一種であるAMPA受容体を刺激するカイニン酸処置に よってAβの前駆体であるアミロイド前駆体蛋白(amyloid precu rsor protein:本明細書において以下「APP」と略す)のmRN Aが増加すること(Society for Neuroscience Ab stracts, 17, 1445 (1991))、APPの代謝が亢進すること (The Journal of Neuroscience, 10, 2400 (1990)) が報告されており、A B の蓄積が虚血性脳血管障害による細胞死 に関与していることが強く示唆される。Aβが異常に蓄積、凝集する他の疾患と しては、例えば、ダウン症候群、孤発性脳アミロイドアンギオパチーによる脳出 血、及びレビー小体病等を挙げることができる(神経進歩,34,343(19 90) ;蛋白質・核酸・酵素, 41, 1476 (1996))。またPHF蓄積 による神経原線維変化を示す疾患としては、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳 炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パ ーキンソン痴呆複合症及びレビー小体病等を挙げることができる(蛋白質・核酸 ・酵素, 36, 2(1991);医学のあゆみ, 158, 511(1991); 蛋白質・核酸・酵素,41,1476(1996))。

[0006]

タウ蛋白質は、SDSーポリアクリルアミドゲル電気泳動で分子量48-65

KDaに数本のバンドを形成する一群の近縁蛋白質であり、微小管の形成を促進する。アルツハイマー病脳のPHF中に組み込まれた夕ウ蛋白質は通常の夕ウ蛋白質に比べて異常にリン酸化されていることが証明されてきている(J. Biochem.,99,1807(1986);Proc. Natl. Acad. Sci. USA,83,4913(1986))。この異常なリン酸化を触媒する酵素が単離され、タウプロテインキナーゼ1(本明細書において以下、「TPK1」と略す)と命名され、その理化学的性質が解明されている(生化学,64,308(1992);J. Biol. Chem.,267,10897(1992))。更に、TPK1の部分アミノ酸配列に基づいてラット大脳皮質cDNAライブラリーからラットTPK1のcDNAがクローニングされ、そのヌクレオチド配列が決定されると共にアミノ酸配列が推定された(特開平6-239893号公報)。その結果、このラットTPK1の1次構造がラットGSK-3β(グリコーゲンシンターゼキナーゼ3β)として知られる酵素の1次構造と一致することが確認されている(FEBS Lett.,325,167(1993))。

[0007]

老人斑の主構成成分である A β には神経毒性があることが報告されている(S cience, 250, 279 (1990))。しかしながら、なぜ A β が細胞を死に至らしめるのかについては諸説あり、統一された見解は得られていない。高島らはラット胎児の海馬初代培養系に A β を処理すると細胞死が起こることを確認した後、 A β 処理により T P K 1 活性が増加すること、及び A β による細胞死を T P K 1 のアンチセンスが阻止することを発見した(P r o c. N a t 1. A c a d. S c i. U S A, 90, 7789 (1993);特開平6-329551号公報)。

[0008]

以上のことから、TPK1活性を阻害する化合物は、 $A\beta$ の神経毒性及UPH Fの形成を抑え、アルツハイマー病における神経細胞死を阻止し、病気の進行を阻止あるいは遅らせることができる可能性がある。また、同様に $A\beta$ の細胞毒性を抑えることにより、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオ

パチー、レビー小体病による脳出血等の治療剤となる可能性がある。更に、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、レビー小体病、ピック病、皮質底部変性症、前頭側頭性痴呆、血管性痴呆、急性発作及び外傷性損傷、脳及び脊髄損傷、末梢性ニューロパシー、網膜症、及び緑内障などの神経変性疾患;インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病など)、肥満症、躁鬱病、精神分裂病、脱毛症、及び、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T又はB細胞白血病、ウイルス誘導性腫瘍などの癌の治療剤となる可能性がある。

[0009]

後に記載する式(I)で表される本発明の化合物と構造的に類似する化合物として、以下の式(A):

【化4】

(式中、Rは2,6-ジクロロベンジル基、2-(2-クロロフェニル)エチルアミノ基、3-フェニルプロピルアミノ基、又は1-メチルー3-フェニルプロピルアミノ基を表す(国際公開WO98/24782号公報))で表される化合物が知られている。式(A)で表される化合物は、ピリミジン環の5位に4-フルオロフェニル基、4位に水酸基を有することを特徴としており、本発明の範囲に包含されない。さらに、式(A)で表される化合物の主たる薬理活性は抗炎症作用であるが、式(I)で表される本発明の化合物はTPK1阻害剤又は神経変性疾患の治療薬として有用であり、従って、それらの薬理活性は互いに全く異なっている。

【特許文献1】 国際公開WO00/18758号公報

【特許文献2】国際公開W〇01/70728号公報

【特許文献3】国際公開WO01/70729号公報

[0010]

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、アルツハイマー病などの疾患の予防及び/又は治療のための 医薬の有効成分として有用な化合物を提供することにある。より詳細には、本発 明の課題は、TPK1活性を阻害することにより $A\beta$ の神経毒性及びPHFの形 成を抑え、また神経細胞死を阻止することにより、アルツハイマー病などの神経 変性疾患に対して根本的な予防及び/又は治療を可能にする医薬の有効成分とし て有用な新規化合物を提供することにある。

[0011]

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決すべく、TPK1のリン酸化能に対する阻害作用を有する各種化合物をスクリーニングした。その結果、下記式(I)で表される化合物が所望の作用を有しており、上記の疾患の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用であること見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

[0012]

すなわち本発明は、下記式(I):

【化5】

$$(X)_{m} \xrightarrow{N} N \xrightarrow{N} O$$

$$(Y)_{n} \xrightarrow{N} R$$

$$(I)$$

|式中、Rは、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{12}$ のアルキル基を示し;

[0013]

【化6】

 \bigcirc

はピペラジン環またはピペリジン環を示し;

Xはそれぞれ独立して、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基、一部が水素化されていてもよい置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環、置換されていてもよいインダン環、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から成る群から選ばれる $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を有し、かつ全部で $5 \sim 10$ 個の環構成原子を有する、置換されていることもあるヘテロ環、又は $X^1 - CO - (X^1$ は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環、又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基を示す。)を示し;

mは1ないし3のいずれかの整数を示し;

Yはそれぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $Y^1 - CO - (Y^1$ は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環、又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基を示す。)、又は $Y^2 - O - CO - (Y^2$ は置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基を示す。)を示し;

nは0ないし8のいずれかの整数を示し;

 $X \ge Y$ 、又は二つのY基が同じ炭素に結合している場合には、それらはそれぞれ 結合して $C_2 \sim C_6$ のアルキレン基を形成してもよく;

および、mが1のとき、nは0で、XはX 1 - C O - であり、そのとき;

- (1) Xは無置換の1-ピペラジニル基の3位に結合していず、又は、4-アルキル-1-ピペラジニル基の3位に結合していず、又は
- (2) Xは無置換の1-ピペリジニル基の3位又は4位に結合していない。 で表されるピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を提供する。

[0014]

本発明の別の観点からは、式(I)で表される3ー置換-4ーピリミドン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群より選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬の好ましい態様としては、タウプロテインキナーゼ1の機能亢進に起因する疾患の予防及び/又は治療のための前記の医薬が提供される。

[0015]

本発明のさらに好ましい態様としては、該疾患が、アルツハイマー病、虚血性 脳血管障害、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオパチーによる脳出血、進行性 核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候 群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、レビー小体病、ピック病、 皮質底部変性症、前頭側頭性痴呆、血管性痴呆、急性発作及び外傷性損傷、脳及 び脊髄損傷、末梢性ニューロパシー、網膜症、緑内障、インスリン非依存性糖尿 病(2型糖尿病など)、肥満症、躁鬱病、精神分裂病、脱毛症、及び、乳癌、非 小細胞肺癌、甲状腺癌、T又はB細胞白血病、ウイルス誘導性腫瘍などの癌から 成る群から選ばれる前記の医薬;及び有効成分として上記の物質を1又は2以上 の製剤用添加物と共に含む医薬組成物の形態の前記の医薬が提供される。

本発明は、さらに、式(I)の3-置換-4-ピリミドン誘導体及びその塩、 並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群より選ばれる物質を有効 成分として含むタウプロテインキナーゼ1の阻害剤を提供する。

[0016]

本発明のさらに別の観点からは、タウプロテインキナーゼ1の機能亢進に起因する疾患の予防及び/又は治療方法であって、式(I)の3ー置換ー4ーピリミドン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群より選ばれる物質の予防及び/又は治療有効量を患者に投与する工程を含む方法;及び、上記医薬の製造のための式(I)の3ー置換ー4ーピリミドン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の使用が提供される。

[0017]

【発明の実施の形態】

本発明に用いられるアルキル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。

Rで表される $C_1 \sim C_{12}$ のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、直鎖状

又は分枝鎖状のヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、 又はドデシル基を挙げることができる。特に好ましいRはメチル基である。

本明細書において、機能性基が、「置換されてもよい」又は「置換されること もある」と定義している場合、置換基の数、ならびにその種類、置換位は限定さ れず、2又は3以上の置換基が存在する場合、それらは同じであっても異なって いてもよい。

[0018]

Rで示される $C_1 \sim C_{12}$ のアルキル基が、1又は2以上の置換基を有する場合、該アルキル基は、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などの $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基;メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t e r t - ブトキシ基などの $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基; $C_1 \sim C_3$ のアルキルアミノ基又は $C_2 \sim C_6$ のジアルキルアミノ基;フェニル基、1- ナフチル基、及び2- ナフチル基などの $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基から成る群から選ばれる1又は2以上の置換基を有していてもよい。

[0019]

Xで示される C_1 ~ C_8 のアルキル基は、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-プチル基、イソブチル基、s e c -ブチル基、t e r t - ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1 1 - ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、又は直鎖状若しくは分枝鎖状のヘプチル基又はオクチル基であればよい。

[0020]

Xで示される一部が水素化されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環は、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、インダン環、又は1, 2, 3, 4 ーテトラヒドロナフタレン環であればよい。

[0021]

Xで示される、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から成る群から選ばれる1~4個のヘテロ原子を有し、かつ全部で5~10個の環構成原子を有するヘテロ環は、例えばフラン環、ジヒドロフラン環、テトラヒドロフラン環、ピラン環、

ジヒドロピラン環、テトラヒドロピラン環、ベンゾフラン環、ジヒドロベンゾフ ラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾジオキソール環、クロメン環、クロマン環 、イソクロマン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、ピロール環、ピロリン 環、ピロリジン環、イミダゾール環、イミダゾリン環、イミダゾリジン環、ピラ ゾール環、ピラゾリン環、ピラゾリジン環、トリアゾール環、テトラゾール環、 ピリジン環、ピリジンオキシド環、ピペリジン環、ピラジン環、ピペラジン環、 ピリミジン環、ピリダジン環、インドール環、インドリン環、イソインドール環 、イソインドリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾトリアゾ ール環、テトラヒドロイソキノリン環、ベンゾチアゾリノン環、ベンゾキサゾリ ノン環、プリン環、キノリジン環、キノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環 、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、オキサゾール 環、オキサゾリジン環、イソキサゾール環、イソキサゾリジン環、オキサジアゾ ール環、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、チアジリジン環、イソチアゾール 環、イソチアゾリジン環、ベンゾジオキソール環、ジオキサン環、ベンゾジオキ サン環、ジチアン環、モルホリン環、チオモルホリン環及びフタルイミド環など が挙げられる。

[0022]

 X^1 又は Y^1 で示される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環は、例えば、ベンゼン環、またはナフタレン環であればよい。

[0023]

キシ基などの $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;シクロプロピルメトキシ基、シクロペ ンチルメトキシ基などのC4~C7のシクロアルキルアルコキシ基;メチルチオ 基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、及びペンチルチオ基などの C1~C5のアルキルチオ基;メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロ パンスルホニル基、ブタンスルホニル基、及びペンタンスルホニル基などのС1 \sim C $_5$ のアルキルスルホニル基;フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素 原子などのハロゲン原子;トリフルオロメチル基などの $C_1 \sim C_5$ のハロゲン化 アルキル基;水酸基;シアノ基;ニトロ基;ホルミル基;アセチル基、プロピオ ニル基、ブチリル基、及びバレリル基などのC2~C6のアルキルカルボニル基 ;置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、酸素 原子、硫黄原子、及び窒素原子から成る群から選ばれる1~4個のヘテロ原子を 有し、かつ全部で5~10個の環構成原子を有する、置換されていることもある ヘテロ環、置換されていてもよいフェノキシ基;置換されていてもよいフェニル アミノ基;アミノ基;メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イ ソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチル アミノ基、ペンチルアミノ基、及びイソペンチルアミノ基などのC1~C5のモ ノアルキルアミノ基;ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミ ノ基、メチルプロピルアミノ基、及びジイソプロピルアミノ基などのC2~С1 0のジアルキルアミノ基;メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、プロ ピルアミノメチル基、イソプロピルアミノメチル基、ブチルアミノメチル基、イ ソブチルアミノメチル基、tert-ブチルアミノメチル基、ペンチルアミノメ チル基、イソペンチルアミノメチル基などのC1~C5のモノアルキルアミノメ チル基;ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、エチルメチルアミ ノメチル基、メチルプロピルアミノメチル基などのC2~C10のジアルキルア ミノメチル基;ピロリジニルメチル基;ピペリジニルメチル基;モルホリノメチ ル基;ピペラジニルメチル基;ピロリルメチル基;イミダゾリルメチル基;ピラ ゾリルメチル基;及びトリアゾリルメチル基から成る群から選ばれる1又は2以 上の置換基を有していてもよい。

[0024]

 Y^1 で示される $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環が、1又は2以上の置換基を有している場合は、該環は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_4 \sim C_7$ シクロアルキルアルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_5$ アルキルメルホニル基、 $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル

[0025]

、該置換基はさらに、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチ ル基、イソブチル基、secーブチル基、tertーブチル基、ペンチル基、イ ソペンチル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基などのC1~C5 のアルキル基;シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロ ヘキシル基などのC3~C6のシクロアルキル基;シクロプロピロキシ基、シク ロブチロキシ基、シクロペンチロキシ基、シクロヘキシロキシ基などのC3~C 6のシクロアルキロキシ基;水酸基;メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペン チロキシ基、イソペンチロキシ基などのC1~C5のアルコキシ基;シクロプロ ピルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基などのC4~C7のシクロアルキル アルコキシ基;メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、 及びペンチルチオ基などの $C_1 \sim C_5$ のアルキルチオ基;メタンスルホニル基、 エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、及びペンタ ンスルホニル基などのC1~C5のアルキルスルホニル基;フッ素原子、塩素原 子、臭素原子、及びヨウ素原子などのハロゲン原子;トリフルオロメチル基など のС1~С5のハロゲン化アルキル基;トリフルオロメトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基などの $C_1 \sim C_5$ のハロゲン化アルコキシ基;水酸基; シアノ基;ニトロ基;ホルミル基;アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、 及びバレリル基などのC2~C6のアルキルカルボニル基;アミノ基;メチルア ミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルア ミノ基、イソブチルアミノ基、tert-プチルアミノ基、ペンチルアミノ基、

及びイソペンチルアミノ基などのC₁~C₅のモノアルキルアミノ基;ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、及びジイソプロピルアミノ基などのC₂~C₁₀のジアルキルアミノ基;メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、プロピルアミノメチル基、イソプロピルアミノメチル基、ブチルアミノメチル基、イソブチルアミノメチル基、tertーブチルアミノメチル基、ペンチルアミノメチル基、イソペンチルアミノメチル基などのC₂~C₁₀のモノアルキルアミノメチル基;ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、エチルメチルアミノメチル基、メチルプロピルアミノメチル基などのC₃~C₁₁のジアルキルアミノメチル基などから成る群から選ばれる1又は2以上の置換基を有していてもよい。

[0026]

Rは好ましくは $C_1 \sim C_3$ アルキル基、より好ましくはメチル基又はエチル基である。アルキル基の置換基は好ましくは $C_3 \sim C_8$ アルキル基である。

[0027]

Xは、好ましくは置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよいベンゾフラン環、置換されていてもよいベンブオフェン環、置換されていてもよいベンブキサゾール環、置換されていてもよいベンブチオフェン環、置換されていてもよいベンブキサゾール環、より好ましくは置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいベンジル基である。Xの置換基は、好ましくは、ハロゲン原子、C1~C4アルキル基、C1~C4アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、過ハロゲン化C1~C4アルキル基、カルボキシル基、C1~C4アルコキシスルホニル基、C1~C4アルキル基を置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる。

[0028]

前記の式(I)で表される化合物は塩を形成する場合がある。塩の例としては、酸性基が存在する場合には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩;アンモニア、及びメチ

ルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、N, Nービス (ヒドロキシエチル) ピペラジン、2ーアミノー2ーメチルー1ープロパノール、エタノールアミン、Nーメチルグルカミン、Lーグルカミン等のアミンの塩;又はリジン、δーヒドロキシリジン、及びアルギニンなどの塩基性アミノ酸との塩が挙げられる。塩基性基が存在する場合には、例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との塩;メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、ケイ皮酸、乳酸、グリコール酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、サリチル酸等の有機酸との塩;又はアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

[0029]

本発明の範囲には、前記式(I)で表される3-置換-4-ピリミドン誘導体及びその塩に加えて、それらの溶媒和物及び水和物も包含される。また、前記式(I)で表される3-置換-4-ピリミドン誘導体は1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、不斉炭素の立体化学についてはそれぞれ独立して(R)体又は(S)体のいずれかをとることができ、該ピリミドン誘導体は光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体として存在することがある。純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などは、いずれも本発明の範囲に包含される。

[0030]

本発明の好適な化合物は式(II):

【化7】

$$(X)_{p} \bigvee_{\substack{N \\ | X | q}} \bigvee_{\substack{N \\ | Y | r}} \bigvee_{\substack{N \\ | Y | r}} O$$

|式中、R、X、Yは上記と同義であり;

pは0又は1であり;qは0または1であり;rは0ないし6のいずれかの整数であり;p+qは1または2であり;ZはNまたはC Z 1 (Z 1 は水素原子またはYを示す。)を示す。)で表される。

[0031]

式(II)で表される化合物のより好適な種類の例としては:

- (1) Rが $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ のアルキル基であるもの;
- (2) Rがメチル基またはエチル基であり、Yがピペラジン環又はピペリジン環の3位、4位又は5位にあり、p+qが1であり、およびrが0ないし3のいずれかの整数である上記(1)の化合物;
- (3) Xが置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基、又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環であり、Yが置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基であり、Pが1であり、Qが0であり、Pが1ないし3のいずれかの整数であり、Pが1ないし10の化合物;
- (4) Xが置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいベンジル基であり、Yが置換されていてもよいメチル基であり、ZがNであり、およびrが 0 Yは1である上記(3)の化合物;
- (5) Xが置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよいベンゾイル基、置換されていてもよいベンゾイソチアゾール環であり、Yが置換されていてもよいメチル基であり、ZがNであり、およびpが0である上記(2)の化合物。
- (7) Xが置換されていてもよいベンジル基、又は置換されていてもよいベンゼン環であり、又は置換されていてもよいベンゼン環であり、Yが水酸基、シアノ基、又はアセチル基であり、ZがCHまたはC-Yであり、及びrが0又は1で

ある上記(6)の化合物。

が挙げられる。

[0032]

式(II)で表される化合物の特に好適な種類の例としては:

- (1) Rがメチル基であり、YがC H_3 O C O 基であり、ZがNであり、pが0であり、qが1であり、rが0 Yは1であり、X0 Yがピペラジン環のX2 位にあるもの;
- (2) Rがメチル基であり、Yがメチル基、ベンジル基、またはアセチル基であり、ZがNであり、pが1であり、qが0であり、rが0又は1であり、及びYがピペラジン環の4位にあるもの;
- (3) Rがメチル基であり、Yがメチル基であり、ZがNであり、pが1であり、qが0であり、rが1ないし3であり、及びYがピペラジン環の3位、4位又は5位にあるもの;
- (4) Rがメチル基であり、Yが水酸基、又はシアノ基であり、ZがCHであり、pが1であり、qが0であり、rが0又は1であり、及びXとYが同じ炭素に結合しているもの;
- (5) Rがメチル基であり、Yが水酸基、又はシアノ基、またはアセチル基であり、ZがC-Yであり、pが0であり、qが1であり、rが1であるもの。が挙げられる。

本発明の好適な化合物の例を以下の表に示すが、本発明の範囲は次の化合物に限定されない。

[0033]

【表1】

Table-1				
	•	[N]		
ļ		₩ N		
		R ³ R ² N		
		Y N N O		
	·	R		
No. A0001	R1 CH3-	R2	R3	R4
A0001	CH3-	H	H	CH3- CH3CH2-
A0003	CH3-	Н	н	<u> </u>
A0004	СН3-	Н	н	74
A0005	CH3-	Н	н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
A0006	CH3-	. Н	Н	人、
A0007	CH3-	Н	н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
A0008	CH3-	н	Н	Y`
A0009	CH3-	н	н	
A0010	CH3-	н	Н	
A0011	CH3-	н	н	
A0012	CH3-	Н	Н	\triangleright
A0013	СН3-	Н	Н	◇ -₁
A0014	СН3-	н	н	\bigvee
A0015	СН3~	Н	н	\bigcirc \dashv
A0016	CH3-	н	н	\bigcirc
A0017	CH3-	Н	Н	
A0018	CH3-	н	н	-
A0019	CH3-	н	Н	F
A0020	CH3-	н	н	F-{_}-{
A0021	СН3-	н	Н	CI →

	I	D0	D2	T DA
No.	R1	R2	R3	CI.
A0022	СН3-	Н	н	
A0023	CH3-	н	Н	c-(
A0024	CH3-	H .	H	Br
A0025	СН3-	Н	Н	Br.
A0026	СН3-	Н	Н	Br—{
A0027	СН3-	Н	н	
A0028	CH3-	Н	Н	
A0029	CH3-	Н	Н	
A0030	СН3-	Н	н	CH₃ →-{
A0031	СН3-	н	н	H ₃ C
A0032	СН3-	Н	н	H ₃ C-{_}
A0033	снз-	н	н	C ₂ H ₅ -{}
A0034	CH3-	н	н	n-C ₃ H ₇ {}
A0035	СН3-	н	н	n-C ₄ H ₉ {_}
A0036	СН3-	н	н	OH HQ
A0037	CH3~	н	Н	HO
A0038	СН3-	Н	Н	но-{-}
A0039	CH3-	н	Н	OCH ₃
A0040	СН3-	н	н	H₃CQ ————————————————————————————————————
A0041	СН3-	н	н	H ₃ CO-{
A0042	CH3-	Н	Н	

No.	R1	R2	R3	R4
A0043	СН3-	Н	Н	n-C ₃ H ₇ O-
A0044	СН3-	Н	Н	n-C ₄ H ₉ O-
A0045	CH3-	Н	н	NO ₂
A0046	СН3-	н	Н	O ₂ N
A0047	СН3-	Н	н	O ₂ N-{}{
A0048	снз-	Н	н	CN
A0049	СН3-	Н	н	NC
A0050	CH3-	н	н	NC-{}-{
A0051	СН3-	Н	н	CF ₃
A0052	СН3-	н	Н	F₃C —
A0053	снз-	. Н	н	F ₃ C-{_}
A0054	CH3-	Н	н	соон
A0055	CH3-	н	н	HOOC
A0056	CH3~	н	Н	HOOC-{_}-{
A0057	СН3-	Н	Н	CO ₂ Me
A0058	СН3-	Н	н	MeO ₂ C
A0059	CH3-	н	н	MeO ₂ C-{}
A0060	CH3-	н	Н	CO ₂ Et
A0061	CH3-	н	н	EtO ₂ C
A0062	CH3-	н	Н	EtO ₂ C-{}-{
A0063	CH3-	н	н	SMe

No.	R1	R2	R3	R4
A0064	CH3-	Н	н	MeS
A0065	СН3-	н	Н	MeS-{}-{
A0066	СН3-	Н	н	SO₂Me
A0067	СН3-	Н	н	MeO ₂ S —∤
A0068	CH3-	Ι	Н	MeO ₂ S-∕{_}}
A0069	CH3-	Н	Н	NH ₂
A0070	CH3-	Н	н	H ₂ N
A0071	CH3-	Н	Н	H ₂ N-\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
A0072	СН3-	Н	н	NMe ₂
A0073	CH3-	Н	Н	Me ₂ N
A0074	CH3-	H	Н	Me ₂ N-√
A0075	CH3-	н	Н	
A0076	GH3-	Н	н	CCY'
A0077	СН3-	Н	Н	
A0078	CH3-	Н	н	
A0079	CH3-	Н	Н	Ois,
A0080	СН3-	н	н	
A0081	СН3-	Н	н	FOLY
A0082	CH3-	Н	н	Dig.
A0083	CH3-	Н	Н	CI O
A0084	CH3-	н	Н	CI

No.	R1	R2	R3	R4
140.		r\z	<u> </u>	0
A0085	CH3-	Н	Н	
A0086	СН3-	Н	Н	Br O
A0087	CH3-	н	Н	Br
A0088	CH3-	Н	н	
A0089	СН3-	Н	Н	CHO
A0090	CH3-	н	Н	H ₃ C
A0091	СН3-	Н	Н	H. C. Sign
A0092	снз-	Н	Н	CH3O O
A0093	CH3-	Н	Н	H3CO 1
A0094	CH3-	Н	н	H.CO.
A0095	СН3	Н	Н	C NOO
A0096	CH3-	Н	н	O ₂ N
A0097	СН3-	Н	н	
A0098	СН3-	Н	н	AH O
A0099	СН3-	н	н	HO
A0100	CH3-	Н	н	HO STORY
A0101	СН3	Н	н	NH Q
A0102	CH3-	Н	н	H ₂ N
A0103	CH3-	Н	н	H. N.
A0104	СН3-	Н .	н	CN O
A0105	СН3-	Н	н	NC P

No.	R1	R2	R3	R4
A0106	CH3-	Н	н	NC O
A0107	СН3-	Н	Н	
A0108	СН3-	Н	н	
A0109	CH3-	Н	н	Ŷ,
A0110	СН3-	Н	н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
A0111	СН3	н	Н	~\\\;
A0112	CH3-	Н	н	\ ² ,
A0113	СН3-	н	Н	
A0114	снз-	Н	н	~~ ¹ ,
A0115	CH3-	. н	н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
A0116	CH3-	Н	н	~~ ^Q ,
A0117	СН3-	Н	н	~~~ ¹ ,
A0118	СН3-	Н	Н	~~~ ¹ ,
A0119	CH3-	Н	Н	\(\frac{\frac{1}{\fint}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}} }} }} }} }
A0120	CH3-	Н	н	
A0121	CH3	Н	н	
A0122	СН3-	Н	н	
A0123	СН3-	H³CO, ≻	Н	Н
A0124	СН3-	H³CO,>	н	СН3-
A0125	СН3-	H³CO_}\	Н	CH3CH2-
A0126	СН3-	H³CO_≻	н	^ \`

No.	R1	R2	R3	R4
A0127	CH3-	O H₃CO ≻	Н	Y
A0128	СН3-	H³CO_}×	н	\\\
A0129	CH3-	O H₃CO ≻	н	人、
A0130	CH3-	H³CO_}\	н	~
A0131	СН3	H³CO ≻	н	丫
A0132	CH3-	H³CO_} O	Н	
A0133	снз-	H₃CO →	н	
A0134	СН3-	H³CO_≻ O	н	
A0135	СН3-	H³CO ,≻	н	$\triangleright \dashv$
A0136	CH3-	H³CO, ≻	н	\Diamond -1
A0137	CH3-	H³CO, ≻	Н	$\bigcirc \dashv$
A0138	CH3-	H₃CO →	н	$\bigcirc \dashv$
A0139	СН3	H³CO, ≻	н	\bigcirc
A0140	CH3-	H³CO, ≻ Ö	н	
A0141	CH3-	O H₃CO ≻	н	₽
A0142	СН3-	O H³CO_≻	н	_ -;
A0143	СН3-	H³CO, ≻	н	F-{
A0144	CH3-	H³CO,≻ U	н	CI
A0145	CH3-	H³CO,≻	н	CI
A0146	СН3-	O H₃CO ≻	н	c⊢ <u>(</u>
A0147	СН3~	H³CO, ≻	н	Br ←

No.	R1	R2	R3	R4
A0148	CH3-	H³CO_≻	н	Br.
A0149	СН3-	H³CO, ≻	н	Br—{_}
A0150	CH3-	H³CO, ≻	н	CH₃
A0151	CH3-	H₃CO y	н	H₃C
A0152	CH3-	н₃со″≻	н	H ₃ C-{}
A0153	снз-	H³CO_>	н	C ₂ H ₅ -{}
A0154	CH3-	H³CO,≻	н	n-C ₃ H ₇ -{}{
A0155	СН3-	H³CO_≻	н	n-C ₄ H ₉ -{_}-{
A0156	СН3-	O H₃CO ≻	н	OCH₃ <->
A0157	CH3-	H3CO, >	н	H₃CO
A0158	CH3-	.Q H₃CO ≻	н	H ₃ CO-{
A0159	CH3-	н³содъ	н	C ₂ H ₅ O-{}
A0160	СН3-	H³CO_≻ Ö	н	n-C ₃ H ₇ O-
A0161	CH3-	O H₃CO '⁄	н	n-C ₄ H ₉ O- ⟨_> -{
A0162	CH3-	H³CO_≻ Ö	н	NO ₂
A0163	CH3-	H³CO ≻	н	O ₂ N
A0164	СН3-	O H ₃ CO '/	н	O ₂ N-{
A0165	СН3-	H³CO, λ	н	CN →
A0166	СН3-	H ₃ CO 'r	н	NC
A0167	СН3-	H³CO_≻	н	NC-{}-{
A0168	снз-	O H₃CO ∕r	Н	NMe ₂

No.	R1	R2	R3	R4
A0169	CH3-	O H₃CO ≻	Н	Me₂N ———
A0170	CH3-	H³CO_^\	Н	Me ₂ N-√
A0171	СН3-	O H₃CO ≻	Н	
A0172	CH3-	H³CO_>\	н	CCC'
A0173	СН3-	H³CO >	Н	
A0174	СН3-	H³CO ≻	Н	
A0175	CH3-	H₃CO ≻	Н	
A0176	CH3-	H³CO_>.	Н	<u></u>
A0177	СН3-	O H₃CO →	Н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
A0178	CH3-	O C₂H₅O →	Н	н
A0179	СН3-	O C₂H₅O ✓⁄	Н	СН3-
A0180	СН3-	O C₂H₅O ∕	н	CH3CH2-
A0181	CH3-	O C₂H₅O →	Н	^ `
A0182	CH3-	O C₂H₅O ∕∕	н	Y
A0183	СН3-	O C ₂ H ₅ O 7	Н	~ ~``\
A0184	СН3-	O C ₂ H ₅ O →	н	\\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \
A0185	CH3-	O C₂H₅O →	Н	~~
A0186	CH3-	C₂H₅O ✓	н	丫
A0187	CH3-	O C ₂ H ₅ O	н	Q
A0188	СН3-	O C₂H₅O ≻∕	н	
A0189	СН3-	О С ₂ H ₅ O У	н	

No.	R1	R2	R3	R4
A0190	CH3-	O C₂H₅O →	н	$\triangleright \rightarrow$
A0191	СН3-	O C ₂ H ₅ O /	н	$\Diamond \dashv$
A0192	СН3-	O C₂H₅O	н	$\bigcirc \dashv$
A0193	CH3-	O C ₂ H ₅ O ->-	н	$\bigcirc \dashv$
A0194	CH3-	O C₂H₅O →	н	
A0195	СН3-	O C₂H₅O →	н	
A0196	CH3-	C ₂ H ₅ O >	Н	F ;
A0197	СН3-	O C₂H₅O →	н	
A0198	CH3-	O C ₂ H ₅ O	н	F-{\}-{
A0199	CH3-	C ₂ H ₅ O	н	CI CI
A0200	CH3-	O C ₂ H ₅ O → r	н	CI
A0201	CH3-	C₂H₅O →	н	CI{_}}-{
A0202	CH3-	O C ₂ H ₅ O →	н	Br
A0203	СН3-	O C ₂ H ₅ O	н	Br. —→
A0204	СН3-	O C₂H₅O →	н	Br-∕_}
A0205	СН3-	O C₂H₅O ≻	н	CH ₃
A0206	CH3-	O C ₂ H ₅ O ->-	н	H ₃ C
A0207	СН3-	O C₂H₅O →	н	H ₃ C-{{}
A0208	CH3-	O C₂H₅O →	- Н	
A0209	CH3-	C ₂ H ₅ O ·	н	n-C ₃ H ₇ {}{
A0210	CH3-	C ₂ H ₅ O >	Н	n-C ₄ H ₉ -

No.	R1	R2	R3	R4
				OCH ₃
A0211	CH3-	C2H2O	Н	⟨
A0212	CH3-	O C₂H₅O →	Н	H ₃ CO
A0213	CH3-	O C₂H₅O →	Н	H₃CO- {_ }-{
A0214	СН3-	C₂H₅O →	н	C ₂ H ₅ O-{}
A0215	снз-	O C₂H₅O ≻	H	n-C ₃ H ₇ O-
A0216	СН3-	O C ₂ H ₅ O >*	н	n-C₄H ₉ O-∕}
A0217	СН3	O C₂H₅O →	Н	NO ₂
A0218	CH3-	O C₂H₅O →	н	O ₂ N
A0219	CH3-	O C ₂ H ₅ O	Н	O ₂ N-()-{
A0220	СН3-	O C ₂ H ₅ O	н	CN
A0221	СН3-	O C₂H₅O →	н	NC
A0222	СН3-	O C₂H₅O ≻	Н	NC-{_}{
A0223	CH3-	C ₂ H ₅ O /	н	NMe ₂
A0224	CH3-	O C₂H₅O ≻	н	Me ₂ N
A0225	СН3-	O C₂H₅O →	н	Me ₂ N-
A0226	СН3-	O C ₂ H ₅ O y	н	
A0227	СН3-	C ₂ H ₅ O ·	н	
A0228	снз-	C ₂ H ₅ O ,	н	O do
A0229	CH3-	C ₂ H ₅ O ×	н	()i,
A0230	CH3-	C ₂ H ₅ O y	н	
A0231	СН3-	O C ₂ H ₅ O >	н	₩,

No.	R1	R2	R3	R4
A0232	CH3-	C ₂ H ₅ O ·	Н	<u></u>
A0233	CH3-	СН3-	н	н
A0234	СН3-	CH3CH2-	н	Н
A0235	CH3	<u></u>	н	Н
A0236	CH3-	\nearrow	н	Н
A0237	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	н
A0238	снз-	人人	н	Н
A0239	СН3-		н	Н
A0240	СН3-	X	н	н
A0241	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	н
A0242	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	Н
A0243	CH3-	Xx	Н	Н
A0244	CH3-	7	н	Н
A0245	CH3-	~~~	н	н
A0246	СН3-	L~r	н	н
A0247	СН3-	~~~``	H	Н
A0248	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	н
A0249	CH3-	\\\\\	н	Н
A0250	CH3-		Н	н
A0251	СН3-	Q	Н	Н
A0252	СН3-		н	н

No.	R1	R2	R3	R4
		11/2	110	Γ(4
A0253	CH3-		н	Н
A0254	СН3-	$\triangleright \rightarrow$	н	Н
A0255	СН3-	\Diamond	н	Н
A0256	СН3-	$\bigcirc \!$	Н	Н
A0257	СН3-	$\bigcup \!$	н	Н
A0258	СН3-	J	н	Н
A0259	СН3-		н	Н
A0260	СН3-		Н	н.
A0261	СН3-	∑ in-{	н	Н
A0262	снз-	□	Н	Н
A0263	снз-		н	. Н
A0264	СН3-	F(-)	Н	Н
A0265	СН3-	F-(>{	н	Н
A0266	снз-	F{> -{	н	н
A0267	снз-	CI	н	н
A0268	СН3-	CI	н	Н
A0269	СН3-	cr-{_}-{	н	Н
A0270	СН3-	c⊢(_ \	н	. Н
A0271	СН3-	CI—⟨{in-{	Н	н
A0272	СН3-	Br ∰⊣	H	Н
A0273	СН3-	Br.	н	. н

No.	R1	R2	R3	R4
		4.3	"-	1/4
A0274	CH3-	Br-{	н	н
A0275	СН3-	Br—{}	н	H.
A0276	CH3-	Br—{	н	Н
A0277	СН3-		н	Н
A0278	СН3-		н	н
A0279	СН3-		н	Н
A0280	СН3-	CH ₃	н	Н
A0281	СН3-	H₃C 	Н	H
A0282	СН3-	H ₃ C-{_}	н	Н
A0283	СН3-	C ₂ H ₅ -{}-{	н	н
A0284	СН3-	n-C ₃ H ₇ {_}_{}	Н	н
A0285	СН3-	n-C ₄ H ₉ -	Н	Н
A0286	СН3-	OH →	н	Н
A0287	CH3-	HO	н	Н
A0288	СН3-	HO-{	н	н
A0289	CH3-	OCH ₃	н	н
A0290	CH3-	H₃CO ————————————————————————————————————	н	н
A0291	СН3-	H₃CO- (){	н	Н
A0292	СН3-	H ₃ CO-{\rightarrow}-{\rightarrow}-{\rightarrow}	н	Н
A0293	CH3-	H ₃ CO-	н	Н
A0294	CH3-	OC ₂ H ₅	н	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A0295	СН3-	C₂H₅O ——{	н	н
A0296	СН3-	C ₂ H ₅ O-{	н	н
A0297	СН3-	n-C₃H ₇ O- (_) —{	н	Н
A0298	СН3-	n-C ₄ H ₉ O-	н	Н
A0299	СН3-	NO ₂	н	н
A0300	CH3-	O ₂ N	Н	. Н
A0301	CH3-	O ₂ N-{	н	н
A0302	CH3-	CN	н	Н
A0303	СН3-	NC	н	Н
A0304	СН3-	NC-{}	Н	Н
A0305	СН3-	CF₃ <hr/> <hr/>	Н	н
A0306	СН3-	F ₃ C <u></u>	Н	н
A0307	CH3-	F ₃ C-{	н	н
A0308	СН3-	COOH COOH	н	н
A0309	СН3-	HOOC	н	Н
A0310	CH3-	H00C-{\rightarrow}-{\rightarrow}-{\rightarrow}	н	Н
A0311	CH3	CO₂Me	н	Н
A0312	CH3-	MeO₂C △_>	н	Н
A0313	CH3-	MeO ₂ C-⟨}-ţ	н	Н
A0314	CH3-	CO₂Et	н	Н
A0315	CH3-	EtO ₂ C	н	н.

No.	RI	R2	R3	R4
A0316	снз-	EtO ₂ C-	н	н
A0317	снз-	SMe ∠}–;	Н	Н
A0318	снз-	MeS	Ħ	Н
A0319	СН3-	MeS-{}	н	Н
A0320	CH3-	SO ₂ Me	н	Н
A0321	CH3-	MeO ₂ S 	н	Н
A0322	СН3-	MeO ₂ S-∕}	н	Н
A0323	CH3-	NH ₂	н	н
A0324	CH3-	H ₂ N	Н	Н
A0325	CH3-	H ₂ N-{	н	Н
A0326	CH3-	NMe ₂	н	Н
A0327	СН3-	Me ₂ N →	н	Н
A0328	CH3-	Me ₂ N-√	н	н
A0329	СН3-		н	Н
A0330	CH3-	(N-())	н	н
A0331	CH3-	CN-(-)-1	Н	Н
A0332	CH3-		н	Н
A0333	CH3-	(N-(2)	н	н
A0334	снз-	\(\rightarrow\)	н	Н
A0335	CH3-	O_N- <u></u>	Н	н
A0336	снз-	O_N-<>>_	н	н

No	R1	Do	R3	R4
No.	K1	R2	R3	r(4
A0337	СН3-	O_N-{_}-{	н	H
A0338	СН3-	H3CN N-	н	Н
A0339	СН3-	H3CN N-	Н	Н
A0340	СН3-	H ₃ CN N-_}	н	н
A0341	СН3-	H ₃ C_CH ₃	Н	Н
A0342	CH3-	CH ₃	н	Н
A0343	CH3~	H ₃ C	н	H
A0344	CH3-	CH ₃ CH ₃	н	н
A0345	CH3-	H ₃ C H ₃ C-\\}	н	Н
A0346	СН3-	H ₃ C H ₃ C	н	н
A0347	СН3-		Н	Н
A0348	CH3-	F-{\(\frac{1}{2}\)}	н	Н
A0349	CH3-	5 -	н	н
A0350	снз-		Н	Н
A0351	СН3-	F-₹	н	Н
A0352	CH3-		н	Н
A0353	CH3-	CI, CI	н	Н
A0354	CH3-	CI—CI	н	н
A0355	CH3-		н	н
A0356	CH3-		н	Н
A0357	CH3-	CI	н	н

No.	R1	R2	R3	R4
140.		CI,	INS.	- K4
A0358	СН3-		н	н
A0359	СН3-	H₃CO_OCH₃	н	н
A0360	CH3-	H³CO-{OCH3 H³CO-{}	н	н
A0361	СН3-	H ₃ CO	н	н
A0362	СН3-	OCH3	н	Н
A0363	СН3-	H ₃ CO ————————————————————————————————————	н	н
A0364	СН3-	H3C0	н	н
A0365	CH3-	F_OCH₃	Н	Н
A0366	снз-	OCH ₃	н	Н
A0367	снз-	OCH ₃ F—∰	Н	Н
A0368	CH3-	OCH ₃ F——	Н	Н
A0369	CH3-	OCH ₃ F	Н	Н
A0370	снз-	OCH₃ F	н	Н
A0371	CH3-	H ₃ CO F	н	н
A0372	CH3-	H₃CQ	н	Н
A0373	CH3-	H ₃ COF	н	н
A0374	CH3-	H₃CO-{□}	н	Н
A0375	CH3-	H³CO	н	н
A0376	CH3-	H₃CO-{¯}→	н	н
A0377	СН3-	CI_OCH₃ →	н	Н
A0378	СН3-	OCH ₃	н	Н

No:	R1	R2	R3	R4
A0379	CH3-	CI OCH3	Н	Н
A0380	CH3-	OCH ₃ CI	Н	Н
A0381	CH3-	H₃CO CI—(Н	н
A0382	CH3-	H ₃ CO CI	н	Н
A0383	СН3-	H ₃ COCI	Н	Н
A0384	СН3-	H₃CO-{	Н	. н
A0385	СН3-	Haco	н	Н
A0386	СН3-	CI H₃CO-⟨¯¯}—{	н	Н
A0387	СН3-	F_CH₃	н	н
A0388	CH3-	CH ₃ F—{	Н	Н
A0389	CH3-	CH₃ ⇒ F	Н	Н
A0390	СН3-	CH ₃ F	н	Н
A0391	СН3-	H ₃ C F—∰→}	Н	Н
A0392	CH3-	F.	н	Н
A0393	CH3-	H ₃ C_F	H	Н
A0394	CH3-	H₃C-⟨S→	Н	н
A0395	СН3-	,	н	Н
A0396	CH3-	H₃C-{}	н	Н
A0397	CH3-	Br. OCH ₃	Н	Н
A0398	СН3-	OCH ₃ Br—⟨∑→-	Н	• н
A0399	снз-	OCH₃ ⇒ Br	н	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A0400	CH3-	OCH ₃	Н	н
A0401	СН3-	H₃CO Br—⟨¯¯)—;	Н	Н
A0402	CH3- '	H ₃ CQ Br	н	Н
A0403	СН3-	H ₃ CO_Br	Н	Н
A0404	СН3-	H₃CO-√SH	Н	н
A0405	СН3-	H³CQ Br	Н	Н
A0406	CH3-	H₃CO-⟨¯¯);	Н	Н
A0407	CH3-	H ₃ CO_}	н	Н
A0408	СН3-		н	Н
A0409	CH3-	_N-{_}→och₃	н	Н
A0410	CH3~	H ₃ CO >	Н	Н
A0411	СН3-	H ₃ CO	н	н
A0412	CH3-	Chr.	н	н
A0413	CH3-	F-Q-	Н	н
A0414	CH3-	F-⟨S F	н	Н
A0415	CH3-	H ₃ CO-(2)-1	н	Н
A0416	СН3-	OCH ₃ F-⟨_}-; OCH ₃ OCH ₃	н	Н
A0417	СН3-	H ₃ CO-C>1 OCH ₃	н	н
A0418	снз-	CI-(\$\frac{1}{2}\)	н	н
A0419	снз-	CI—CI	Н	н
A0420	CH3-	H³CO-⟨∑H CI	Н	н

No.	R1	R2	R3	R4
140.		OCH ₃	1/0	1/4
A0421	CH3-	CH(_}-} OCH₃	н	Н
A0422	CH3-	OCH ₃ H ₃ CO-⟨_} OCH ₃	н	Н
A0423	снз-	OCH ₃	н	Н
A0424	СН3-	H ₃ CO	н	Н
A0425	СН3-	H3CO-{_}-{	H	Н
A0426	CH3-	OCH ₃ }\	Н	Н
A0427	снз-	H ₃ CO ,	Н	Н
A0428	CH3-	н₃∞-⟨_}-⟨	н	H
A0429	СН3-	OCH3	Н	Н
A0430	CH3~	#,co	Н	Н
A0431	CH3-	H₃CO-	Н	н
A0432	СН3-		н	Н
A0433	CH3-		н	Н
A0434	СН3-	F-(>-(>-()-()-()-()-()-()-()-()-()-()-()-()-()-	н	н
A0435	СН3-	d-0	н	н
A0436	СН3-		н	Н
A0437	СН3-		Н	н
A0438	CH3-	₫ ₽	Н	н
A0439	СН3-	Ò -Ó	н	н
A0440	СН3-		н	н
A0441	снз-	Image: Control of the control of the	н	н .

No.	R1	R2	R3	R4
A0442	CH3-		Н	н
A0443	CH3-	(N)	Н	н
A0444	CH3-	HN	н	Н
A0445	CH3-	(g)-1	Н	Н
A0446	СН3-	مركم	н	Н
A0447	СН3-	S	н	Н
A0448	CH3-	s ,	н	н
A0449	CH3-	HNN	н	н
A0450	CH3-	HN.	н	Н.
A0451	CH3-	/=N HN_/	н	Н
A0452	СН3-	Z Z	H	Н
A0453	СН3-	ON Y	н	Н
A0454	CH3	N= O	Н	н
A0455	СН3-	N-O	н	Н
A0456	СН3-	SN	Н	н
A0457	СН3-	S.	н	н
A0458	СН3-	N-S	Н	н
A0459	СН3-	ζ=N O, ,	н	н
A0460	СН3-	CN.	н	Н
A0461	СН3-	N Z	н	н
A0462	СН3	S.	н	н

No.	R1	R2	R3	R4
A0463	CH3-	SY	Н	Н
A0464	СН3-	N,	н	Н
A0465	СН3-		Н	Н
A0466	CH3-	N-	н	н
A0467	СН3-	N	Н	Н
A0468	снз-	⟨¬N	Н	Н
A0469	CH3-		н	н
A0470	СН3-	N=\-\	Н	Н
A0471	СН3-	Ç, ZH	н	Н
A0472	СН3-		Н	Н
A0473	СН3~	Ü,	Н	н
A0474	снз-		н	Н
A0475	CH3-	,CT)	н	Н
A0476	CH3-		н	Н
A0477	CH3-		н	Н
A0478	CH3-		н	н
A0479	CH3-	Ö	н	н
A0480	CH3-	****	н	н
A0481	,CH3-	,CI	н	н
A0482	CH3-	Ç.	н	Н
A0483	СН3-	CT\$-1	н	Н

No.	Ri	R2	R3	R4
A0484	СН3-		н	н
A0485	СН3-	Ū;	Н	н
A0486	CH3-	TIS	Н	Н
A0487	СН3-	,CTs	н	Н
A0488	CH3-	Ĉ.	Н	н
A0489	СН3-	QŽ,	н	н
A0490	CH3-		н	н
A0491	СН3-		н	Н
A0492	СН3-	'CI'	н	Н
A0493 ·	CH3-	Ţì,	н	Н
A0494	CH3-		Н	Н
A0495	СН3	Š _N	н	Н
A0496	CH3-		н	Н
A0497	CH3-	©N→	Н	н
A0498	CH3-	Ö }	н	Н
A0499	CH3-		н	Н
A0500	снз-	, (I)	н	Н
A0501	CH3-	₽ %	Н	Н
A0502	СН3-	(Is)	н	н
A0503	СН3-	T _s	н	Н
A0504	CH3-	TOIS	н	н

No.	R1	R2	R3	R4
A0505	СН3-	, CIS	Н	Н
A0506	CH3-	ÇN S	н	н
A0507	СН3-		Н	н
A0508	CH3-		н	Н
A0509	СН3-		н	Н
A0510	СН3-	,CC	н	н
A0511	снз-	Ĉ.	Н	Н
A0512	СН3-	, La	н	Н
A0513	СН3-	1 - T	н	Н
A0514	CH3-	TIN	н	н
A0515	СН3-	,CTgN	н	Н
A0516	CH3-	Ĩ,	н	Н
A0517	CH3-	Ţ:	н	Н
A0518	CH3-	,O	н	Н
A0519	CH3-	(C)	н	Н
A0520	CH3-		н	Н ,
A0521	CH3-	CH3-	н	снз
A0522	CH3-	CH3CH2~	Н	СНЗ
A0523	CH3-	∼ ∖	н	СН3
A0524	СН3-	Y	н	СНЗ
A0525	CH3-	\\\\	н	. СН3

No.	R1	R2	R3	R4
A0526	CH3-	J.	н	СНЗ
A0527	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	CH3
A0528	СН3-	*	н	СНЗ
A0529	CH3-	^ ~~``	н	СНЗ
A0530	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	СНЗ
A0531	CH3-	X	н	CH3
A0532	CH3-	\Rightarrow	. н	СНЗ
A0533	снз-	>	н	снз
A0534	CH3-		н	СН3
A0535	снз-	^ ✓~¸``	Н	снз
A0536	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	СНЗ
A0537	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	СНЗ
A0538	СН3-	L~~~	н	СНЗ
A0539	снз-		Н	СНЗ
A0540	снз-		Н	СНЗ
A0541	СН3-		н	СНЗ
A0542	СН3-	$\triangleright \rightarrow$	Н	СНЗ
A0543	СН3-	\Diamond	н	СНЗ
A0544	CH3-		н	СНЗ
A0545	СН3-		Н	CH3
A0546	CH3-		н	снз

No.	R1	R2	R3	R4
A0547	CH3-		Н	СНЗ
A0548	CH3-		н	СНЗ
A0549	CH3-	<u></u>	н	СНЗ
A0550	CH3-	F ₄	Н	СНЗ
A0551	CH3-	F	н	СНЗ
A0552	СН3-	F-(н	СНЗ
A0553	СН3-	F-{_}-	н	CH3
A0554	CH3-	F——	н	СНЗ
A0555	СН3-	CI	н	СН3
A0556	СН3-	CI	н	СНЗ
A0557	СН3-	c⊢	н	СНЗ
A0558	СН3-	c 	Н	СНЗ
A0559	CH3-	CH	н	СНЗ
A0560	СН3-	Br	н	СНЗ
A0561	CH3-	Br{	н	СНЗ
A0562	СН3-	Br—⟨{	н	СНЗ
A0563	СН3-	Br—(н	СНЗ
A0564	CH3-	Br———	н	СНЗ
A0565	СН3-		н	СНЗ
A0566	СН3-		н	СНЗ
A0567	СН3-		н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	R4
A0568	CH3-	CH₃	н	CH3
A0569	CH3-	H₃Ć ⟨_}–{	Н	СНЗ
A0570	CH3-	H ₃ C-{	н	CH3
A0571	CH3-	C ₂ H ₅ {}{	Н	CH3
A0572	CH3-	n-C ₃ H ₇ {_}-{	Н.	СНЗ
A0573	CH3-	n-C ₄ H ₉ {}-{	Н	СНЗ
A0574	СН3-	OH	н	СНЗ
A0575	CH3-	HO —	н	СНЗ
A0576	CH3-	но-{-}-}	н	снз
A0577	CH3-	OCH ₃	н	СНЗ
A0578	CH3-	H ₃ CO	н	снз
A0579	CH3-	H₃CO - {_}	н	СНЗ
A0580	CH3-	H ₃ CO-{}	Н	СНЗ
A0581	СН3-	H3CO-{\bigs_m{	н	CH3
A0582	CH3-	OC ₂ H ₅	н	СНЗ
A0583	СН3-	C ₂ H ₅ O ⟨}–{	н	CH3
A0584	CH3-	C ₂ H ₅ O-{	Н	CH3
A0585	СН3-	n-C ₃ H ₇ O-	Н	СНЗ
A0586	снз-	n-C ₄ H ₉ O-	Н	СНЗ
A0587	снз-	NO ₂	н	CH3
A0588	СН3-	O ₂ N	н	CH3

No.	R1	R2	R3	R4
A0589	. CH3-	O ₂ N-{}	н	снз
A0590	СН3-	CN ·	Н	снз
A0591	СН3-	NC	н	СНЗ
A0592	СН3	NC-	н	СНЗ
A0593	СН3-	CF ₃	н	СНЗ
A0594	CH3-	F ₃ C	н	СНЗ
A0595	CH3-	F ₃ C-{	н	СНЗ
A0596	CH3-	COOH	н	СНЗ
A0597	СН3-	HOOC	н	СНЗ
A0598	СН3-	HOOC-{_}-{	н	СНЗ
A0599	CH3-	CO₂Me	н	СНЗ
A0600	CH3-	MeO ₂ C	н	снз
A0601	CH3-	MeO ₂ C-⟨}	н	СНЗ
A0602	CH3-	CO₂Et	н	СНЗ
A0603	CH3~	EtO ₂ C }-∤	Н	снз
A0604	снз-	EtO ₂ C-_\	Н	снз
A0605	CH3-	SMe	Н	СНЗ
A0606	CH3-	MeS	Н	СНЗ
A0607	СН3-	MeS-{_}-{	н	СНЗ
A0608	CH3-	SO₂Me	Н	СНЗ
A0609	CH3-	MeO ₂ S	н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	R4
140,	1/1	(3)	1.0	
A0610	CH3-	MeO ₂ S-{}}-{	н	СНЗ
A0611	СН3-	NH ₂	Н	СНЗ
A0612	CH3-	H ₂ N	н	CH3
A0613	CH3-	H ₂ N-()-(н	СНЗ
A0614	СН3-	NMe ₂	Н	CH3
A0615	СН3-	Me ₂ N	н	СНЗ
A0616	CH3-	Me ₂ N-√	н	снз
A0617	СН3-	Cn-<	н	СНЗ
A0618	СН3-		н	CH3
A0619	CH3-		н	СНЗ
A0620	CH3-		н	СНЗ
A0621	снз-		Н	снз
A0622	CH3-	_\-_\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\	н	СНЗ
A0623	CH3-	0_N-\	н	СНЗ
A0624	CH3-		н	снз
A0625	СН3-	0_N-{_}-;	н	СНЗ
A0626	CH3-	H ₃ CN N-	Н	CH3
A0627	CH3-	H3CN_N-	н	CH3
A0628	CH3-	H₃CN_N-{}-{	н	СНЗ
A0629	CH3-	H ₃ C_CH ₃	Н	СНЗ
A0630	СН3-	H ₃ C-√S	н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	R4
A0631	снз-	CH₃ G→ H₃C	н	CH3
A0632	СН3-	CH3 CH3	н	СНЗ
A0633	CH3-	н₃с н₃с-(}-;	н	СНЗ
A0634	СН3-	H₃C ————————————————————————————————————	Н	СНЗ
A0635	СН3-	F_F	н	CH3
A0636	CH3-	F-(5);	н	снз
A0637	CH3-	₽	н	СНЗ
A0638	CH3-		н	CH3
A0639	CH3-	F-\	н	СНЗ
A0640	снз-	Ò →	н	CH3
A0641	СН3-	CI_CI	Н	CH3
A0642	СН3-	CI—CI	н	СНЗ
A0643	СН3-		Н	СНЗ
A0644	СН3-		н	СНЗ
A0645	CH3-	ci—	н	СНЗ
A0646	CH3-	CI CI	н	СНЗ
A0647	СН3-	H ₃ CO_OCH ₃	н	СНЗ
A0648	СН3-	H ₃ CO-CDH ₃	н	СНЗ
A0649	СН3-	H ₃ CO	н	CH3
A0650	CH3-	OCH3 OCH3	н	СНЗ
A0651	CH3-	H3CO-	н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	R4
A0652	CH3-	H3C0	н	CH3
A0653	CH3-	F_OCH₃	Н	СНЗ
A0654	CH3-	OCH ₃	Н	СНЗ
A0655	СН3-	OCH ₃ F—€	Н	CH3
A0656	снз-	OCH ₃ F——	н	СНЗ
A0657	CH3-	©H₃ F	Н	СНЗ
A0658	CH3-	OCH ₃	н	CH3
A0659	CH3-	H ₃ CO F−√∑→	н	СНЗ
A0660	СН3-	F	Н	СНЗ
A0661	CH3-	H ₃ CO_F	Н	СНЗ
A0662	СН3-	H₃CO-{	н	СН3
A0663	CH3-	H3CO	н	CH3
A0664	CH3-	H₃CO-\$\rightarrow H3CO-\$\rightarrow H3CO-\$\righ	Н	СНЗ
A0665	CH3-	CI_OCH₃	Н	СНЗ
A0666	CH3-	CI—Ç)→	Н	СНЗ
A0667	CH3-	OCH ₃ CI	н	СНЗ
A0668	CH3-	CI CI	н	СНЗ
A0669	CH3-	H₃CO	н	СНЗ
A0670	CH3~	ci ∑>+ co	н	СНЗ
A0671	СН3-	H ₃ COCi	н	СНЗ
A0672	CH3-	H₃∞-{\$\rightarrow \}	н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	R4
IVO.			110	
A0673	CH3-	H³co H³co	Н	CH3
A0674	СН3-	CI	н	СНЗ
A0675	снз-	F_CH ₃	н	СН3
A0676	СН3-	CH ₃ F—()	н.	СНЗ
A0677	СН3-		н	СНЗ
A0678	CH3-	Ç.,	н	СНЗ
A0679	СН3-	H ₃ C F—{}}	Н	СНЗ
A0680	CH3-		н	СНЗ
A0681	СН3-	H₃C_F →	н	СНЗ
A0682	CH3-	H ₃ C-{-}-}	Н	CH3
A0683	CH3-	H ₃ C +	Н	СНЗ
A0684	СН3-	H₃C-€→	н	CH3
A0685	СН3-	Br_OCH ₃	н	СНЗ
A0686	CH3-	OCH₃ Br—{	н	снз
A0687	CH3-	Br OCH ₃	н	CH3
A0688	СН3-	OCH ₃	н	снз
A0689	CH3-	H₃CO Br—	н	CH3
A0690	СН3-	H₃CQ Br	н	CH3
A0691	СН3-	H ₃ CO_Br	н	СНЗ
A0692	CH3-	H₃CO-€SH	Н	CH3
A0693	CH3-	H3CO Br	н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	R4
A0694	CH3-	H ₃ CO-	н	СН3
A0695	CH3-	H ₃ CO_}	н	СНЗ
A0696	СН3	CN-€SH3	н	СНЗ
A0697	СН3-	CN-⟨_}-och₃	н	СНЗ
A0698	СН3-	H ₃ CO >	н	СН3
A0699	CH3-	H3CO	Н	СНЗ
A0700	СН3-	Ch Cy	н	СНЗ
A0701	СН3-	F-	н	СН3
A0702	CH3-	OCH₃ F—∰, F	н	СНЗ
A0703	CH3-	H3CO-{}	н	СНЗ
A0704	CH3-	OCH ₃ F-∕C}-; OCH ₃	н	СНЗ
A0705	СН3-	H ₃ CO-{}-; OCH ₃	н	CH3
A0706	CH3-	CI-C	Н	СНЗ
A0707	CH3-	CI	н	СНЗ
A0708	CH3-	H3CO-{\sum_cl}	Н	СНЗ
A0709	CH3-	OCH ₃	н	СНЗ
A0710	снз-	H³CO-⟨∑→ OCH³	н	СНЗ
A0711	CH3-	OCH ₃	Н	снз
A0712	снз-	H ₃ CO	Н	СНЗ
A0713	CH3-	H ₃ CO-{_}-{_}-{_}-{_}-{_}-{_}-{_}-{_}-{_}-{_}	Н	СНЗ
A0714	СН3-	OCH ₃ }	Н	СНЗ

No.	R1	R2	R3	R4
140.		H₃CQ >	110	
A0715	CH3-		Н	CH3
A0716	CH3-	H₃CO-{	Н	СНЗ
A0717	СН3-	© CH ₃	н	СНЗ
A0718	СН3-		н	СНЗ
A0719	СН3-	H₃CO-	н	СНЗ
A0720	СН3-	₫	Н	СНЗ
A0721	СН3-	├	н	СНЗ
A0722	CH3-	F-{_}-{_}-{_}-{_}_{1}	Н	СНЗ
A0723	снз-	<u>~</u>	Н	. CH3
A0724	СН3-		Н	СНЗ
A0725	СН3-		Н	СНЗ
A0726	CH3-	ď-(>	н	СНЗ
A0727	CH3-	Ò - ⊘	н	СНЗ
A0728	CH3-		н	СНЗ
A0729	CH3-		н	СНЗ
A0730	CH3	CCC,	Н	СНЗ
A0731	СН3-	CH3-	н	
A0732	СН3-	СН3СН2-	н	
A0733	СН3	<u> </u>	н	
A0734	CH3-	~	н	
A0735	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	

No.	R1	R2	R3	R4
A0736	CH3-	L,	Н	Q
A0737	CH3-	γ	Н	Q
A0738	CH3-	丫	н	Q
A0739	снз-	~ ~~``\	Н	Q
A0740	СН3-	\ \	н	Q
A0741	СН3	Yr (н	Qu
A0742	СН3-	个`	Н	Q
A0743	СН3-	\\\\	Н	Q
A0744	CH3-		Н	Q
A0745	снз-	^ ~~``\	Η	
A0746	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	H	Q
A0747	CH3-	~~~	н	
A0748	CH3-		н	
A0749	СН3-		н	
A0750	СН3-		н	
A0751	CH3-		н	
A0752	CH3-	\triangleright	н	
A0753	СН3-	\Diamond -1	Н	Qu
A0754	CH3-	\bigcirc	н	
A0755	СН3-	\bigcirc \dashv	н	Qu
A0756	CH3-	$\bigcirc \dashv$	Н	

No.	R1	R2	R3	R4
A0757	СН3-		н	Q
A0758	СН3-		Н.	Q
A0759	CH3-		н	Qu
A0760	CH3-		Н	
A0761	СН3-	F	Н	
A0762	СН3-	F-(Н	
A0763	CH3-	F-(-)	Н	
A0764	СН3-	F	н	Q
A0765	CH3-	CI	. н	
A0766	СН3-	CI{	Н	
A0767	СН3-	C ├ ──}	н	Qu
A0768	СН3-	c⊢∕_≻₁	н	Qu
A0769	CH3-	CI-{	Н	Qu
A0770	CH3-	Br	н	Q.,
A0771	СН3-	Br. →	Н	Qu
A0772	снз-	Br—⟨{	н	Q
A0773	СН3-	Br- ⟨ }	Н	Q
A0774	СН3-	Br—⟨\vv\	н	0,
A0775	СН3-	△	н	
A0776	снз-		Н	0,
A0777	СН3-		н	Qu

No.	R1	R2	R3	R4
A0778	CH3-	CH₃	Н	Q
A0779	СН3-	H ₃ C	Н	Qi
A0780	CH3~	H ₃ C-{}_{-}	H	Qi
A0781	CH3-	C ₂ H ₅ -{}	Н	Q
A0782	CH3-	n-C ₃ H ₇ {}	н	Q
A0783	СН3	n-C ₄ H ₉ {}{	Н	
A0784	CH3-	OH ○	н	
A0785	CH3÷	HO	н	
A0786	CH3-	но-{-}	н	Q
A0787	снз-	OCH ₃	н	Q
A0788	CH3-	H₃CQ	н	Q
A0789	CH3-	H₃CO-⟨}-{	н	
A0790	СН3-	H ₃ CO-{_}-{	н	Q
A0791	CH3-	H ₃ CO-{}m-{	н	Qu
A0792	, CH3-	OC ₂ H ₅	н	Qu
A0793	CH3-	C ₂ H ₅ O	н	Qu
A0794	СН3-	C ₂ H ₅ O-{	Н	Qu
A0795	СН3-	n-C ₃ H ₇ O-∕}	н	Qu
A0796	CH3-	n-C ₄ H ₉ O-∕	Н	Qu
A0797	СН3-	NO ₂	н	
A0798	СН3-	O ₂ N	н	Qu

No.	R1	R2	R3	DA.
	<u>'`'</u>	4 3	- NO	R4
A0799	CH3-	O ₂ N-{}	Н	Q
0080A	CH3-	CN	Н	Q
A0801	CH3-	NC	Н	
A0802	CH3-	NC-{}-{	Н	
A0803	CH3-	CF ₃	н	Q
A0804	снз-	F ₃ C{	Н	Q
A0805	снз-	F ₃ C-{}-{	Н	Q
A0806	CH3-	СООН	н	Q
A0807	CH3-	HOOC	Н	Q
A0808	СН3-	ноос-{_}-	н	Qu
A0809	CH3-	CO ₂ Me	н	Qu
A0810	СН3-	MeO₂C 	н	Qu
A0811	СН3-	MeO ₂ C-{}	н	Q
A0812	CH3-	CO ₂ Et	н	Qu
A0813	СН3-	EtO ₂ C	н	Qu
A0814	СН3-	EtO ₂ C-{}	Н	Qu
A0815	СН3-	SMe	н	Qu
A0816	СН3-	MeS	н	
A0817	СН3-	MeS-{}-{	н	
A0818	СН3-	SO ₂ Me	н	Q
A0819	СН3-	MeO₂S 	н	Qu

No.	R1	R2	R3	R4
A0820	CH3-	MeO ₂ S- <u>_</u> }{	Н	
A0821	CH3-	NH ₂	Н	Q
A0822	CH3-	H ₂ N →	Н	Q
A0823	CH3-	H ₂ N-(T)	н	Q
A0824	CH3-	NMe ₂	н	Q
A0825	СН3-	Me ₂ N	Н	Q
A0826	CH3-	Me ₂ N-⟨¯⟩∤	н	Q
A0827	CH3		Н	Q
A0828	CH3-		н	Qu
A0829	СН3-		н	Q
A0830	CH3-		н	Q
A0831	CH3-	\(\rightarrow\)	н	Qu
A0832	снз-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	Qu
A0833	CH3-		н	Qr
A0834	CH3-		н	Qr
A0835	снз-	©N-{_}-}	Н	Qu
A0836	СН3-	H3CN N-	н	Q
A0837	СН3-	H3CN_N-{_}	н	Q
A0838	СН3-	H ₃ CN_N-{}-{	н	Qr
A0839	CH3~	H ₃ CCH ₃	н	Q
A0840	СН3-	H₃C-⟨∑∕}	н	Qu

No.	R1	R2	R3	R4
A0841	CH3-	CH ₃ H ₃ C	н	Q
A0842	CH3-	CH ₃ CH ₃	н	Q
A0843	СН3-	H ₃ C H ₃ C-⟨∑}}	н	Qu
A0844	снз-	H ₃ C	Н	
A0845	СН3-	_	Н	
A0846	CH3-	F	Н	Q
A0847	CH3-	\$	н	Qu
A0848	СН3-	₫	Н	
A0849	СН3-	F—————————————————————————————————————	Н	
A0850	СН3-		н	Q
A0851	СН3-	CI CI	н	Q
A0852	СН3-	CI—(□)—;	н	Q
A0853	CH3-		Н	
A0854	CH3-		н	Qu
A0855	СН3-	CI————————————————————————————————————	н	Qu
A0856	СН3-		н	Or
A0857	CH3-	H ₃ CO_OCH ₃	н	
A0858	CH3-	H ₃ CO-CH ₃	Н	Q
A0859	CH3-	H3CO OCH3	н	
A0860	CH3-	©H₃	н	Q
A0861	CH3-	H₃CO H₃CO	н	

No.	R1	R2	R3	R4
A0862	СН3-	H ₃ CO	Н	Q
A0863	СН3-	F_OCH ₃	н	Qu
A0864	СН3-	OCH ₃	н	Qi
A0865	СН3-		Н	Q
A0866	СН3-	OCH ₃	H	
A0867	СН3-	осн _з Б [→]	н	
A0868	СН3-	©CH ₃ F	Н	Qu
A0869	СН3	H₃CO F————————————————————————————————————	Н	
A0870	CH3~	H ₃ CQ F	. н	
A0871	СН3-	H₃CO_F	Н	
A0872	СН3-	H₃CO-{\(\sigma\)	н	
A0873	CH3-	H ₃ CO	н	Qu
A0874	CH3-	H ₃ CO-\\\\\\\	н	Q
A0875	СН3-	CI_OCH ₃	н	Q
A0876	CH3-	OCH₃ CI—【】→}	н	
A0877	CH3-	CI OCH₃	н	
A0878	CH3-	OCH ₃ GI	Н	
A0879	CH3-	H ₃ CO	н	Qui
A0880	CH3-	ci D→	Н	Q
A0881	CH3-	H₃CO_CI	н	Qu
A0882	СН3-	H₃∞-√	н	Q

·				
No.	R1	R2	R3	R4
A0883	CH3-	رچ H³co	н	
A0884	CH3-	CI H₃CO-⟨□}→∤	Н	
A0885	снз-	F_CH₃ →	н	
A0886	СН3-	CH ₃ F-√>-¦	н	
A0887	CH3	©H3 F	Н	
A0888	CH3-	CH ₃ F	н	
A0889	снз-	H ₃ C F-\}	н	
A0890	CH3-	H ₃ C F	Н	
A0891	CH3-	H ₃ C_F 	н	Qu
A0892	СН3-	H₃C-{	Н	Q
A0893	CH3-	H3C	н	Qu
A0894	CH3-	H₃C-₹	Н	Qu
A0895	СН3-	Br_OCH₃	н	Qu
A0896	СН3-	OCH₃ Br—₹	н	Qu
A0897	СН3-	OCH₃ ⇒ Br	н	Qu
A0898	СН3-	OCH ₃ ⇒ Br	H	Qu
A0899	СН3-	H₃CO Br—⟨	н	Qu
A0900	СН3-	H ₃ CQ Br	н	Qu
A0901	снз-	H ₃ CO_Br	Н	Q
A0902	СН3-	H₃CO-{\$\rightarrow{\rightarro	Н	Q
A0903	СН3-	H³CO BL	н	

No.	_ R1	R2	R3	R4
	 ::-	Br,	1/0	
A0904	CH3-	H ₃ CO-	Н	
A0905	CH3-	H3CO >	н	
A0906	снз-	OCH ₃	н	
A0907	СН3-	CN-⟨_}-och₃	н	
A0908	CH3-	H ₃ CO>	н	Q
A0909	СН3-	H ₃ CO ○N-(□)	н	Q
A0910	CH3-	Ch Ch	н	
A0911	CH3-		н	Qu
A0912	CH3-	OCH₃ F-⟨∑→', F	н	
A0913	СН3-	H³CO-	Н	
A0914	CH3-	OCH ₃ F-∕∕} OCH ₃	Н	
A0915	снз-	н²со-⟨_}-! осн²	Н	
A0916	CH3-		Н	
A0917	CH3-	OCH3. CI-⟨_}-{ CI	Н	Q
A0918	СН3-	ci H³co-⟨∑; cı	н	
A0919	снз-	OCH3 CI⟨□}-}	н	
A0920	СН3-	H³CO-⟨∑-\ H°CO-⟨]- OCH³	н	
A0921	CH3-	OCH ₃	н	Qu
A0922	СН3-	H ₃ CO	н	Q
A0923	СН3-	H₃CO- ⟨_ }- ⟨ _}-{	н	Q
A0924	СН3-	OCH ₃ }\	н	

No.	R1	R2	R3	R4
1.10.	- '.'	H ₃ CQ >	1/2	1/4
A0925	CH3-		н	
A0926	CH3-	H₃CO- ⟨	н	Qu
A0927	СН3-	OCH3	н	Q
A0928	CH3	H³C0	Н	Q
A0929	СН3-	H₃CO-⟨}	н	Q
A0930	CH3-	ď-0-;	Н	Q
A0931	СН3-		н	
A0932	СН3-	F-((,	н	
A0933	CH3-	ď-ď	Н	
A0934	CH3-		• н	
A0935	CH3-		н	Qu
A0936	CH3~	Q-10	н	
A0937	CH3-	\$\\ \phi\	н	
A0938	CH3-		н	
A0939	СН3-		н	
A0940	CH3-		Н	Qu
A0941	СН3-	СН3-	н	<u></u>
A0942	СН3-	СН3СН2-	н	<u>گ</u>
A0943	снз-	∼ ≻	н	<u></u> ,
A0944	СН3-	Y .	н	2, 2, 2,
A0945	СН3-	~ \	Н	ئى ر

No.	R1	R2	R3	R4
A0946	СН3-	人人	н	2
A0947	CH3-	\uparrow	н	<u></u>
A0948	СН3-	丫	Н	Ŷ,
A0949	CH3-	^ ✓~	Н	Ŷ,
A0950	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	2,
A0951	СН3-	X	н	Ŷ,
A0952	СН3-	7	н	Ŷ,
A0953	CH3-	\\\\	Н	Ŷ,
A0954	СН3-		н	<u></u>
A0955	СН3-	^^^\	н	Ŷ,
A0956	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	2,
A0957	СН3-	\\\\	Н	Ŷ,
A0958	СН3-		н	<u></u>
A0959	CH3-		н	<u></u>
A0960	CH3-		н	2,
A0961	CH3-		н	2,
A0962	CH3-	$\triangleright \rightarrow$	Н	٤
A0963	снз-	\Diamond	н	٧,
A0964	СН3-	$\bigcirc $	Н	Ŷ,
A0965	CH3-	\bigcirc	Н	<u></u>
A0966	CH3-		н	<u></u>

No.	R1	R2	R3	R4
A0967	CH3-		Н	Î,
A0968	снз-		Н	l,
A0969	CH3-	<u></u>	Н	Ŷ,
A0970	CH3-	F ₁	Н	Ŷ,
A0971	CH3-	F;	н	Ŷ,
A0972	снз-	F-C>-;	Н	<u>گ</u>
A0973	CH3-	F-()-I	н	Ŷ,
A0974	СН3-	F—()···(н	Ŷ,
A0975	СН3-	CI	Н	<u></u>
A0976	СН3-	CI	н	Ŷ,
A0977	CH3-	c - -{>-4	н	Ŷ,
A0978	СН3-	c ⊢ (>	н	<u></u>
A0979	СН3-	c 	н	4
A0980	СН3-	Br	н	Ŷ,
A0981	СН3-	Br.	н	2
A0982	снз-	Вг−СУ−∤	н	Ŷ,
A0983	CH3-	Br ─ ↓	н	Ŷ,
A0984	снз-	Br—(н	Ŷ,
A0985	CH3-		н	Ŷ,
A0986	СН3-		н	Ŷ,
A0987	СН3-		Н	Ŷ,

No.	R1	R2	R3	R4
No.		CH ₃	173	
A0988	СН3-		н	l,
A0989	снз-	H₃C —>⊣	Н	گ,
A0990	CH3-	H ₃ C-{}	н	Ŷ,
A0991	СН3-	C ₂ H ₅ -{	Н	Ŷ,
A0992	СН3-	n-C ₃ H ₇ {}-{	н	l,
A0993	CH3-	n-C ₄ H ₉ {}{	н	Ŷ,
A0994	СН3-	OH ○	н	Ŷ,
A0995	CH3-	HO	н	l,
A0996	CH3-	HO-{}	Н	l,
A0997	снз-	OCH₃ ◯>⊣	н	Ŷ,
A0998	CH3~	H₃CO	н	Ŷ,
A0999	CH3-	H₃CO-{}	н	Ŷ,
A1000	CH3-	H ₃ CO-{_ > -{	Н	Ŷ,
A1001	CH3-	H ₃ CO-{\bigs\nu}":\f	н	l,
A1002	CH3-	OC ₂ H ₅	Н	Ŷ,
A1003	снз-	C ₂ H ₅ O	Н	Ŷ,
A1004	СН3-	C ₂ H ₅ O-{}	н	l,
A1005	СН3-	n-C ₃ H ₇ O-	н	Ŷ,
A1006	СН3-	n-C ₄ H ₉ O-	н	i,
A1007	снз-	NO ₂	н	ي .
A1008	снз-	O ₂ N —∤	н	<u>ا</u>

No.	R1	R2	R3	R4
A1009	СН3-	O ₂ N-{}	н	l,
A1010	CH3-	CN	н	١,
A1011	снз-	NC	Н	Ŷ,
A1012	CH3-	NC-{}-	н	<u>ا</u>
A1013	CH3~	CF ₃	н	Ŷ,
A1014	СН3-	F ₃ C	Н	<u>گ</u>
A1015	CH3-	F ₃ C-{	H	2,
A1016	СН3-	COOH	Н	گ _{ان}
A1017	CH3-	HOOC	н	2
A1018	CH3-	ноос-{>	H ·	Ŷ,
A1019	CH3-	CO₂Me	н	l,
A1020	CH3-	MeO₂C {}	н	L,
A1021	СН3-	MeO₂C-⟨ <mark>}</mark> —{	н	٢,
A1022	CH3~	CO₂Et	н	2,
A1023	CH3-	EtO ₂ C	Н	Ŷ,
A1024	CH3-	EtO ₂ C-⟨}-{	Н	Ĺ,
A1025	CH3-	SMe	н	٧,
A1026	CH3-	MeS	н	<u></u> ,
A1027	СН3-	MeS-{_}-{	Н	l,
A1028	СН3-	SO₂Me	н	<u></u> ,
A1029	СН3-	MeO ₂ S	н	١,

No.	R1	R2	R3	R4
A1030	CH3-	MeO ₂ S-{}-{	н	ئہ
A1031	CH3-	NH ₂	н	ئ,
A1032	CH3-	H ₂ N	Н	<u>گ</u>
A1033	CH3-	H ₂ N-\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	Ŷ,
A1034	CH3-	NMe ₂	Н	<u>ڳ</u>
A1035	СН3-	Me ₂ N	н .	l,
A1036	СН3-	Me ₂ N-√	н	١,
A1037	СН3-		н	١,
A1038	СН3-	CN-C	Н	<u> </u>
A1039	СН3-		н	Ŷ,
A1040	СН3-		Н	<u></u>
A1041	CH3-	\(\text{N-\(\text{\rightarrow}\)}\)	н	<u> </u>
A1042	CH3-	N-(н	Ŷ,
A1043	CH3-		н	Ŷ,
A1044	CH3~	ON-⟨}	н	Ŷ,
A1045	CH3-	O_N-	н	Ŷ,
A1046	CH3-	H3CN_N-	н	Ļ,
A1047	СН3-	H3CN_N-	н	l,
A1048	снз-	H3CN_N-{}-{	Н	l,
A1049	СН3-	H ₃ CCH ₃	н	l,
A1050	СН3-	CH ₃ H ₃ C-{=}}	н	l,

No.	R1	R2	R3	R4
A1051	CH3-	CH₃ H₃C	Н	Ŷ,
A1052	СН3-	CH3	н	<u></u>
A1053	СН3-	H₃C H₃C-⟨¯}—}	н	l,
A1054	снз-	H ₃ C	н	l,
A1055	СН3-		н	<u></u>
A1056	СН3-	F	н	Ŷ,
A1057	СН3-	\$	н	<u>گ</u>
A1058	снз-	¢.	н	<u>~</u>
A1059	СН3-	F—————————————————————————————————————	н	2,
A1060	СН3-		. н	Ŷ,
A1061	CH3-	CI_CI	Н	Ŷ,
A1062	СН3-	CI—CI	н	<u>گ</u>
A1063	СН3-		н	گ,
A1064	CH3-		н	٨
A1065	CH3-	CI————————————————————————————————————	Н	l,
A1066	CH3-		н	٤,
A1067	CH3-	H₃CO_OCH₃	н	ياً ج
A1068	CH3-	H ₃ CO-⟨∑)→	н	Ŷ,
A1069	СН3-	OCH ₃ → H ₃ CO	Н	گہ گہ
A1070	СН3-	OCH3	Н	l,
A1071	CH3-	H ₃ CO-⟨}	Н	Î,

No.	R1	R2	R3	R4
		H ₃ CO	1/0	
A1072	CH3-	H3CO	н	ئى
A1073	CH3-	F_OCH₃ →	Н	<u>گ</u>
A1074	СН3-	OCH₃ F-{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar	н	<u>گ</u>
A1075	CH3-	OCH ₃ F—∰	Н	l,
A1076	СН3-	OCH ₃ F———	н	<u>ئ</u>
A1077	СН3-	OCH ₃ F	Н	١
A1078	снз-	OCH ₃	н	<u>گ</u>
A1079	снз-	H₃CO F———	Н	گې
A1080	снз-	H ₃ CQ F	Н	<u>گ</u>
A1081	CH3-	H ₃ CO_F	Н	<u>گ</u>
A1082	СН3-	H₃CO-{	н	l,
A1083	снз-	H3CO	н	<u>گ</u> ہ
A1084	СН3-	F_ H₃co-⟨	H	٨
A1085	СН3-	CI_OCH ₃	н	<u>گ</u>
A1086	CH3-	CI—(□)→;	Н	<u>گ</u> ر
A1087	CH3-	CI OCH'S	н	2,
A1088	CH3-	OCH₃ CI	Н	گ <u>ہ</u> · گ _ہ
A1089	CH3-	H³CO CI—⟨	Н	· <u>P</u> ,
A1090	CH3-	H,co G	н	<u></u> <u>L</u> ,
A1091	СН3-	H₃CO_CI	н	l,
A1092	CH3-	H³co-{_}_\	н	گ _ا ر

No.	R1	R2	R3	R4
A1093	CH3-	H ₃ CO	Н	١,
A1094	CH3-	H³CO-⟨}—	Н	<u>گ</u> ہ
A1095	CH3-	F_CH ₃	• Н	Î,
A1096	CH3-	CH ₃ F—{}	н	Î,
A1097	CH3-	CH₃ ⇒ F	Н	2,
A1098	CH3-	CH,	н	ئى ر
A1099	CH3~	H ₃ C F—{}}	н	Ŷ,
A1100	СН3-	r _o c D-1	н	<u>گ</u> ر
A1101	CH3-	H₃C_F C	н	<u>گ</u>
A1102	СН3-	H₃C-{}	н	Ŷ,
A1103	СН3-	H ₃ C	н	2
A1104	СН3-	H₃C- \ _}	н	<u></u>
A1105	СН3-	Br_OCH ₃	н	2,
A1106	CH3-	OCH₃ Br—⟨□}—;	н	<u>گ</u>
A1107	СН3-	BY OCH3	н	<u>ک</u> ہ
A1108	CH3-	OCH ₃ ⇒ Br	Н	Ŷ,
A1109	СН3-	H ₃ CO Br—√→	н	Ŷ,
A1110	СН3-	H _s co D-f Br	н	Ŷ,
A1111	CH3-	H ₃ CO_Br	н	
A1112	СН3-	H₃∞-{∑H	н	
A1113	СН3-	Br → H ₂ CO	н	Ļ,

No.	R1	R2	R3	R4
A1114	СН3-	Br, H₃CO-⟨}}	н	Î,
A1115	СН3-	(N-⟨□⟩ H³co	Н	<u>گ</u>
A1116	CH3-	Cn-⟨□}→	Н	Ŷ,
A1117	CH3-	Cn-C}-och₃	Н	l,
A1118	CH3-	H ₃ CO \	Н	Ŷ,
A1119	СН3-	H³CO CN-⟨□>→	н	Ŷ,
A1120	СН3-	Ch Ch	Ħ	Ŷ,
A1121	СН3-	- ←	н	Ŷ,
A1122	CH3-	F	н	Ŷ,
A1123	СН3-	H ₂ CO-⟨∑- F	н	Ly.
A1124	СН3-	OCH ₃ F-⟨○→; OCH ₃	н	Ŷ,
A1125	CH3-	OCH ₃ H ₃ CO-⟨_}→; OCH ₃	н	<u></u>
A1126	CH3-	G G—	н	Ŷ,
A1127	CH3-	CI-CH3 CI	н	2,
A1128	CH3-	. CI H₃CO-⟨_}- . CI	н	. 4
A1129	CH3-	CI—()-I OCH3	н	l,
A1130	CH3-	OCH3 H3CO-{_}}-} OCH3	н	L,
A1131	CH3-	OCH3	н	L, L,
A1132	СН3-	H ₃ 00	Н	<u>,</u>
A1133	снз-	H₃CO- ⟨ _}- ⟨ _}-	Н	L, L,
A1134	СН3-	OCH ₃ }	н	Ŷ,

No.	R1	R2	R3	R4
A1135	CH3-	H ₃ CO ,	Н	Ŷ,
A1136	CH3-	н₃∞-{>-{>	Н	Ŷ,
A1137	CH3-	OCH,	Н	Ŷ,
A1138	CH3-	H,CO.	н	2,
A1139	CH3-	H³CO-{\rightarrow}	Н	
A1140	CH3-	₫ -	н	2,
A1141	СН3-		H	l,
A1142	СН3-	F-(-)-(-)-1	н	Ŷ,
A1143	CH3-	ďď	н	L,
A1144	CH3-		Н	l,
A1145	CH3-		Н	Ŷ,
A1146	CH3-	Q-0	н	<u></u>
A1147	CH3-	\$\doldsymbol{\phi}	н	Ŷ,
A1148	CH3-		н	Ŷ,
A1149	CH3-		Н	l _y
A1150	CH3-	CCr	н	Ŷ,
A1151	CH3-		Н	l,
A1152	CH3-	Q.	Н	l,
A1153	CH3~	Č.	н	l,
A1154	СН3-	CH3-	СН3-	Н
A1155	CH3-	СНЗСН2-	снз-	н

No.	R1	R2	R3	R4
A1156	CH3-	^ }	CH3-	н
A1157	СН3-	Y	CH3-	Н
A1158	СН3-	\\\	СН3-	Н
A1159	CH3-	人小	CH3-	Н
A1160	СН3-	γ	CH3-	. Н
A1161	CH3-	*	CH3-	Н
A1162	СН3-	~~\	СН3-	Н
A1163	снз-	\ \	СН3-	Н
A1164	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	СН3-	Н
A1165	CH3-	γ	CH3-	H-
A1166	CH3-	~~ ``	CH3-	Н
A1167	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	снз-	Н
A1168	СН3-	~~~``\	снз-	Н
A1169	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	СН3-	Н
A1170	СН3-	~~~``	СН3-	Н
A1171	CH3-	L~~~	СН3-	н
A1172	СН3-		СН3-	Н
A1173	снз-		CH3-	н .
A1174	CH3-		CH3-	н
A1175	CH3-	$\triangleright \rightarrow$	снз-	Н
A1176	CH3-	\Diamond -i	CH3-	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A1177	CH3-	\bigcirc	СН3-	Н
A1178	CH3-		CH3-	н
A1179	CH3-	\bigcirc -I	СН3-	Н
A1180	CH3-		СН3-	Н
A1181	СН3-		СН3-	н
A1182	СН3~	<u></u>	СН3-	Н
A1183	CH3-		СН3-	Н
A1184	снз-		CH3-	Н
A1185	CH3-	F-{_}_{1}	снз-	Н
A1186	CH3-	F—()—(CH3-	Н
A1187	CH3-	F-{_}\\{	CH3-	н
A1188	CH3-	CI	CH3-	н
A1189	СН3-	CI	CH3-	н
A1190	СН3-	c⊢ <u>(</u> _}-;	CH3-	. н
A1191	CH3-	c⊢ (_> -(СН3-	Н
A1192	CH3-	CH	CH3-	н
A1193	CH3-	Br	CH3-	Н
A1194	CH3-	Br. →	CH3-	Н
A1195	CH3-	Br—⟨{	СН3-	Н
A1196	CH3-	Br— ()—{	CH3-	Н
A1197	СН3-	Br─∕∭iii.{	CH3-	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A1198	СН3-		CH3-	Н
A1199	СН3-		СН3-	н
A1200	СН3-	 	СН3-	н
A1201	СН3-	CH₃	СН3-	н
A1202	СН3-	H ₃ C	СН3-	, н
A1203	СН3	H ₃ C-{}-{	снз-	н
A1204	СН3-	C ₂ H ₅ {	СН3-	Н
A1205	СН3-	n-C ₃ H ₇ -{	СН3-	н
A1206	CH3-	n-C ₄ H ₉ —{	СН3-	н
A1207	СН3-	OH OH	СН3-	Н
A1208	СН3-	HO .	СН3-	н
A1209	СН3-	HO-{\bigcirc}{\}	CH3-	н
A1210	СН3-	OCH₃	CH3-	н
A1211	CH3-	H ₃ CO	СН3-	н
A1212	CH3-	H ₃ CO-{_}-{	СН3-	Н
A1213	CH3-	H ₃ CO-{}	CH3-	Н
A1214	CH3-	H ₃ CO-{\bigs\nu}n.{	CH3-	н
A1215	CH3-	OC ₂ H ₅	СН3-	Н
A1216	CH3-	C ₂ H ₅ O	СН3-	Н
A1217	CH3-	C ₂ H ₅ O-{}	СН3-	Н
A1218	CH3-	n-C ₃ H ₇ O-{}	CH3-	Н

No.	R1	R2	R3	R4
]	n-C ₄ H ₉ O-]	
A1219	CH3-		CH3-	Н
A1220	CH3-	NO ₂	СН3-	н
A1221	CH3-	O ₂ N	CH3-	н
A1222	CH3-	O ₂ N-{_}{	CH3-	н
A1223	CH3-	CN →	СН3-	н
A1224	СН3-	NC	CH3~	н
A1225	CH3-	NC-{}	СН3-	Н
A1226	CH3-	NH ₂	СН3-	Н
A1227	CH3-	H ₂ N	СН3-	н
A1228	CH3-	H ₂ N-\\\	CH3-	н
A1229	CH3-	NMe ₂	снз-	Н
A1230	CH3-	Me ₂ N	СН3-	. Н
A1231	CH3-	Me ₂ N-⟨¯}{	СН3-	Н
A1232	CH3-		СН3-	н
A1233	СН3-	CN-C)	CH3-	н
A1234	СН3-		CH3~	Н
A1235	CH3-		СН3-	н
A1236	СН3-	O-Q	CH3-	Н
A1237	CH3-	_____\\	CH3-	Н
A1238	СН3-	_v-_	CH3-	н
A1239	СН3-		CH3-	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A1240	СН3-	O_N-{_}-1	CH3-	н
A1241	CH3-	H₃CN_N-√_>	CH3-	н
A1242	CH3-	H₃CN N-⟨⟩	CH3-	. Н
A1243	СН3-	H3CN N-()-{	СН3-	н
A1244	CH3-		CH3-	Н
A1245	CH3-	OCH ₃ F—⟨S	СН3-	Н
A1246	СН3-	OCH₃ F—∰	CH3-	Н
A1247	CH3-		СН3-	Н
A1248	CH3-	CCC,	СН3-	н
A1249	СН3-	CH3-	н	СН3-
A1250	СН3-	СН3СН2-	Н	CH3-
A1251	СН3-	^ \`\	Н	CH3-
A1252	CH3~	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	CH3-
A1253	CH3-	~ ~	н	CH3-
A1254	CH3-	人、	Н	CH3-
A1255	СН3-	~~	н	СН3-
A1256	СН3-	丫	н	CH3-
A1257	СН3-	~~``\	Н	CH3-
A1258	CH3-	/ ~	Н	СН3-
A1259	СН3-	Xx	н	CH3-
A1260	CH3-	7	н	CH3-

No.	R1	R2	R3	R4
A1261	CH3-	~~~``	Н	CH3-
A1262	CH3-		Н	CH3-
A1263	CH3-	^_\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	CH3-
A1264	СН3-	~~~``	н	CH3-
A1265	СН3-	~~~ \	Н	CH3-
A1266	СН3-	L~~~	н	CH3-
A1267	СН3-		н	CH3~
A1268	СН3-		н	CH3-
A1269	CH3-		н	CH3-
A1270	CH3-	$\triangleright \dashv$	Н	CH3
A1271	CH3-	\Diamond -	н	СН3-
A1272	СН3-	$\bigcirc \dashv$	н	СН3-
A1273	СН3-	\bigcirc \dashv	Н	СН3-
A1274	СН3~	$\bigcirc \dashv$	Н	СН3-
A1275	СН3-		Н	СН3-
A1276	СН3-		н	CH3-
A1277	СН3-	⊘ {	Н	СН3-
A1278	СН3-		Н	СН3-
A1279	СН3-	F	Н	CH3-
A1280	CH3-	F-()(Н	СН3-
A1281	СН3-	F-(н	СН3-

No.	R1	R2	R3	R4
A1282	CH3-	F—C>m{	Н	CH3-
A1283	CH3-	CI	н	CH3-
A1284	СН3-	CI	н	СН3
A1285	СН3-	c -	н	снз-
A1286	СН3-	c (>- 1	Н	. СН3-
A1287	снз-	CH	н	CH3-
A1288	СН3-	Br	Н	СН3-
A1289	СН3-	Br.	н	СН3-
A1290	СН3-	Br—⟨	н	СН3-
A1291	СН3-	Br—{}	н	CH3-
A1292	СН3-	Br—€∑m{	н	СН3-
A1293	СН3-		н	CH3-
A1294	CH3-		Н	CH3-
A1295	CH3-	<u> </u> ⟨>	. н	СН3-
A1296	CH3-	CH ₃	н	СН3-
A1297	CH3-	H ₃ C	н	СН3-
A1298	СН3-	H ₃ C-{{}	н	СН3-
A1299	CH3-	C ₂ H ₅ —{}	н	CH3-
A1300	снз-	n-C ₃ H ₇ {}	н	СН3-
A1301	CH3-	n-C₄H ₉ —{	н	СН3-
A1302	СН3-	OH ○	н	CH3-

No.	R1	R2	R3	R4
1102		HO		
A1303	CH3-		Н	CH3-
A1304	CH3-	HO-{\bigcirc}-{	н	СН3-
A1305	СН3-	OCH₃	н	СН3~
A1306	СН3-	H₃CO ——	н	СН3-
A1307	CH3	H₃CO-{}-{	Н	СН3-
A1308	СН3-	H ₃ CO-{}	н	CH3
A1309	СН3-	H ₃ CO-{\bigs\minimiss}m\f	Н	снз-
A1310	CH3-	OC ₂ H ₅	Н	СН3-
A1311	СН3-	C₂H₅O —}–{	н	СН3-
A1312	СН3-	C ₂ H ₅ O-{}	Н	СН3-
A1313	СН3-	n-C ₃ H ₇ O-	н	снз-
A1314	СН3-	n-C ₄ H ₉ O-	Н	снз-
A1315	СН3-	NO ₂	н	СН3-
A1316	CH3-	O ₂ N	н	СН3-
A1317	CH3-	O ₂ N-{}	н	СН3-
A1318	CH3-	CN	н	СН3-
A1319	CH3-	NC	н	CH3-
A1320	СН3-	NC-	Н	CH3-
A1321	CH3-	NH ₂	Н	CH3-
A1322	СН3-	H ₂ N →	н	CH3-
A1323	снз-	H ₂ N-{	Н	CH3-

No.	R1	R2	R3	R4
A1324	СН3-	NMe ₂	н	CH3-
A1325	СН3-	Me ₂ N →	н	CH3-
A1326	СН3-	Me ₂ N-√	н	CH3-
A1327	СН3-		н	CH3-
A1328	СН3-	CN-C)	н	CH3-
A1329	СН3-	Cn-<->-1	н	СН3-
A1330	CH3-	_n__\	н	СН3-
A1331	CH3-	(N-())	н	CH3-
A1332	СН3-	_v- <u>_</u> -≀	Н	CH3~
A1333	СН3-	___________________	Н	CH3-
A1334	CH3-	O_N-{_}	н	СН3-
A1335	CH3	o_n-<_\;	Н	CH3-
A1336	CH3-	H₃CN_N-⟨S	Н	CH3-
A1337	СН3-	H₃CN_N-⟨_}	н	CH3-
A1338	CH3-	H₃CN_N-{_}{	н	CH3-
A1339	CH3-	OCH ₃ F-√∑→	н	СН3-
A1340	CH3-	OCH₃ F—C>—I	н	CH3-
A1341	CH3-	OCH₃ F—O™{	н	СН3-
A1342	СН3-		н	СН3-
A1343	CH3-	OC'	н	СН3-
A1344	снзсн2-	СН3-	Н	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A1345	СНЗСН2-	CH3CH2-	н	Н
A1346	СНЗСН2-	△ ✓\	н	Н
A1347	СНЗСН2-	Y	н	н
A1348	СН3СН2-	> \\	Н	. Н
A1349	СН3СН2-	Į,	н	Н
A1350	СНЗСН2-	~~`	H	н
A1351	CH3CH2-	丫	н	. н
A1352	СН3СН2-	^^\\	н	Н
A1353	СНЗСН2-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	Н
A1354	СНЗСН2-	X	н	н
A1355	СНЗСН2-	*	н	Н
A1356	СН3СН2-	\\\\	н	Н
A1357	СН3СН2-		н	н
A1358	СНЗСН2-	^	н	н
A1359	СНЗСН2-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	Н
A1360	СН3СН2-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	Н
A1361	СН3СН2-	L	н	Н
A1362	СНЗСН2-	Qu	н	Н
A1363	СНЗСН2-		Н	н
A1364	СН3СН2-	Q	н	Н
A1365	СН3СН2-	\triangleright	Н	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A1366	СНЗСН2-	\Diamond	H	Н
		· ·		
A1367	СН3СН2-	$\bigcirc \!$	Н	н
A1368	СНЗСН2-	$\bigcirc \!$	н	Н
A1369	СНЗСН2-	T	н	Н
A1370	СН3СН2-	\bigcirc	Н	Н
A1371	СНЗСН2-	\bigcirc	н	Н
A1372	СНЗСН2-	⊘ m≱	н	н
A1373	СНЗСН2-	<u>"</u>	н	Н
A1374	СНЗСН2-	E ~	н	Н
A1375	СНЗСН2-	F-{_}	н	Н
A1376	СНЗСН2-	F—	н	н
A1377	СНЗСН2-	F———	н	н
A1378	СН3СН2-	CI	н	Н
A1379	CH3CH2-	CI N	н.	Н
A1380	СН3СН2-	c ⊢ (н	Н
A1381	СН3СН2-	c⊢ ()—(н	н
A1382	СНЗСН2-	CH	н	. н
A1383	СН3СН2-	Br	Н	Н
A1384	СНЗСН2-	Br	н	н
A1385	СН3СН2-	Br—{	н	Н
A1386	СН3СН2-	B r—⟨_ }	н	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A1387	снзсн2-	Br—{	Н	Н
A1388	СНЗСН2-		Н	Н
A1389	СН3СН2-		н	н
A1390	СНЗСН2-	I()(н	Н
A1391	СНЗСН2-	CH₃	Н	Н
A1392	СНЗСН2-	H ₃ C —∤	Н	Н
A1393	СНЗСН2-	H ₃ C-{	н	н
A1394	СНЗСН2-	C ₂ H ₅ -{	н	н
A1395	СНЗСН2-	n-C ₃ H ₇ {}	Н	н
A1396	снзсн2-	n-C ₄ H ₉ {_}-{	н	н
A1397	СНЗСН2-	OH ○	н	н
A1398	СНЗСН2-	HO —>	н	Н
A1399	СНЗСН2-	но-{-}-;	н	н
A1400	СНЗСН2-	OCH₃ <a>	Н	Н
A1401	СНЗСН2-	H₃CO →	н	Н
A1402	СН3СН2-	H₃CO- ⟨ }–{	·H	Н
A1403	СНЗСН2-		Н	Н
A1404	снзсн2-	H ₃ CO-{\bigs\minu	Н	Н
A1405	СНЗСН2-	(_)_}	н	Н
A1406	снзсн2-	C ₂ H ₅ O ↓.	н	Н
A1407	СНЗСН2-	C ₂ H ₅ O- ⟨ _}-{	Н	Н .

No.	R1	R2	R3	R4
A1408	СНЗСН2-	n-C ₃ H ₇ O-	н	н
A1409	СНЗСН2-	n-C₄H ₉ O-∕}	Н	Н
A1410	СНЗСН2-	NO ₂	Н	Н
A1411	СНЗСН2-	O ₂ N ⟨_)	н	Н
A1412	СНЗСН2-	O ₂ N-{_}	н	н
A1413	СНЗСН2-	CN C≻4	н	н
A1414	СНЗСН2-	NC.	н	Н
A1415	СНЗСН2-	NC-{\rightarrow}-{	Н	Н
A1416	СН3СН2-	NH ₂	н	н
A1417	СНЗСН2-	H ₂ N →	н	Н
A1418	СНЗСН2-		н	Н
A1419	СН3СН2-	NMe ₂	Н	. Н
A1420	СНЗСН2-	Me ₂ N	н	н
A1421	СНЗСН2-	Me ₂ N-√	н	н
A1422	СН3СН2-		н	н
A1423	СНЗСН2-		н	Н
A1424	СН3СН2-	Cn-<->-;	Н .	н
A1425	СН3СН2-	(N-(C)	н	Н
A1426	СН3СН2-	(h-())	н	Н
A1427	СН3СН2-	(\n-{_}-\	н	Н
A1428	СН3СН2-	- N-√ D	Н	Н

No.	R1	R2	R3	R4
A1429	СН3СН2-	○ v- <u>()</u>	н	Н
A1430	СН3СН2-	O_N-(н	Н
A1431	СН3СН2-	H₃CN N-	н	H .
A1432	СН3СН2-	H₃CN_N-⟨	н	Н
A1433	СН3СН2-	H3CN_N-{}-	н	Н
A1434	СНЗСН2-		Н	н
A1435	СНЗСН2-	, ~ ,	н	н
A1436	СНЗСН2-	OCH ₃ F—C>···{	Н	Н
A1437	СН3СН2-		Н	Н
A1438	СНЗСН2-		н	Н
A1439	СНЗСН2-	СН3-	н	CH3-
A1440	СНЗСН2-	СН3СН2-	н	CH3-
A1441	СНЗСН2-	^ \	н	CH3-
A1442	СНЗСН2-	Ý	н	CH3-
A1443	СНЗСН2-	√	Н	CH3
A1444	СНЗСН2-	人人	Н	СН3-
A1445	СНЗСН2-	~	Н	CH3-
A1446	СНЗСН2-	丫	Н	CH3-
A1447	СН3СН2-	^	Н	CH3-
A1448	СНЗСН2-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	H	CH3-
A1449	СН3СН2-	Xx	н	CH3-

No.	R1	R2	R3	R4
140.	107			R4
.A1450	CH3CH2-	个	н	CH3-
A1451	СНЗСН2-	\\\\	н	СН3-
A1452	СНЗСН2-		н	СН3-
A1453	СНЗСН2-	^	н	СН3-
A1454	СНЗСН2-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	СН3-
A1455	СНЗСН2-	\\\\	н	СН3-
A1456	CH3CH2-		Н	СН3-
A1457	СНЗСН2-		н	СН3-
A1458	СНЗСН2-		н	СН3-
A1459	СНЗСН2-		н	CH3-
A1460	СНЗСН2-	$\triangleright \rightarrow$	н	CH3-
A1461	СНЗСН2-	\Diamond - \downarrow	н	. СН3 -
A1462	СНЗСН2-	$\bigcirc \dashv$	н	CH3-
A1463	СНЗСН2-	$\bigcirc \dashv$	н	СН3-
A1464	СНЗСН2-	\bigcirc	Н	СН3-
A1465	СНЗСН2-		Н	CH3-
A1466	СНЗСН2-		Н	CH3-
A1467	СНЗСН2-	_ m∮	Н	CH3-
A1468	СНЗСН2-		Н	ĊH3-
A1469	СНЗСН2-	F	H	CH3-
A1470	СН3СН2-	F-(н	СН3-

No.	Ri	R2	R3	R4
A1471	СНЗСН2-	F-()-(Н	CH3-
A1472	СН3СН2-	F-{_}!{	Н	CH3-
A1473	СН3СН2-	CI	н	CH3-
A1474	СН3СН2-	CI.	Н	CH3-
A1475	СНЗСН2-	c⊢ _ }-	н	CH3-
A1476	СНЗСН2-	c⊢ (_> -{	н	CH3-
A1477	СН3СН2-	C⊢∕_>⊪∜	н	CH3-
A1478	СНЗСН2-	Br ∰	н	CH3-
A1479	СН3СН2-	Br.	н	CH3-
A1480	CH3CH2-	Br─⟨_}~{	н	CH3-
A1481	СНЗСН2-	Br{}{	н	СН3-
A1482	СНЗСН2-	Br—⟨∑v⊶ş	н	CH3-
A1483	СНЗСН2-		н	CH3-
A1484	СНЗСН2-	 	н	СН3-
A1485	СНЗСН2-		н	CH3-
A1486	СНЗСН2-	CH₃ <>	н	CH3-
A1487	СНЗСН2-	H₃C ————————————————————————————————————	н	СН3-
A1488	СНЗСН2-	H₃C- (_) {	Н	СН3-
A1489	CH3CH2-	C ₂ H ₅ -{	н	СН3-
A1490		n-C ₃ H ₇ {}{	н	CH3-
A1491	СН3СН2-	n-C ₄ H ₉ {}{	н	CH3-

No.	R1	R2	R3	R4
A1492	CH3CH2-	ОН	н	СН3-
A1493	СНЗСН2-	HO ———	Н	CH3-
A1494	СН3СН2-		Н	CH3-
A1495	СНЗСН2-		н	CH3-
A1496	СНЗСН2-	H₃CO	Н	СН3-
A1497	СН3СН2-	H₃CO -{_} -{	н	СН3-
A1498	СНЗСН2~		н	CH3
A1499	СНЗСН2-	H₃CO-∕Ç∑ı⊪{	н	CH3-
A1500	СНЗСН2-		н	CH3-
A1501	СН3СН2-	C ₂ H ₅ O <u> </u>	н	СН3-
A1502	СН3СН2-	C ₂ H ₅ O-{}	Н	CH3-
A1503	СН3СН2-	n-C ₃ H ₇ O-	Н	CH3-
A1504	СНЗСН2-		н	CH3-
A1505	СН3СН2-	NO ₂	н	CH3-
A1506	СН3СН2-	O ₂ N	н	CH3-
A1507	СНЗСН2-	O ₂ N - {	Н	CH3-
A1508	CH3CH2-	CN CN	н	СН3-
A1509	СНЗСН2-	NC	н	СН3-
A1510	СНЗСН2-	NC-{}	н	СН3-
A1511	СНЗСН2-	NH ₂	Н	CH3~
A1512	CH3CH2-	H ₂ N	Н	CH3-

No.	R1	R2	R3	R4
A1513	СН3СН2-	H ₂ N-\\\\\\\\	Н	СН3-
A1514	СН3СН2-	NMe ₂	н	CH3-
A1515	CH3CH2-	Me ₂ N	Н	CH3-
A1516	СНЗСН2-	Me₂N-⟨¯¯}{	Н	СН3-
A1517	СН3СН2-	(N-\)	Н	CH3-
A1518	СН3СН2-		н	CH3-
A1519	СН3СН2-		н	CH3-
A1520	СН3СН2-		н	СН3-
A1521	СН3СН2-		н	CH3-
A1522	СН3СН2-		н	CH3-
A1523	СН3СН2-		н	СН3-
A1524	CH3CH2-		Н	CH3-
A1525	СН3СН2-	o_n-<\\1	н	СН3-
A1526	СН3СН2-	H₃CN_N-⟨S	н	СН3-
A1527	СН3СН2-	H₃CN_N-⟨}	н	СН3-
A1528	СН3СН2-	H₃CN_N-{_}-{	Н	СН3-
A1529	СН3СН2-	OCH₃ F—◯→	н	СН3-
A1530	СН3СН2-		н	СН3-
A1531	СНЗСН2-	OCH₃ F—⟨⟩⊪∜	н	СН3-
A1532	СНЗСН2-		н	CH3-
A1533	СНЗСН2-	CC'	Н	СН3-

[0034]

【表2】

Table-2							
		R ₃ N N N O R ₄					
No.	R1	R2	R3	R4	R5		
B1	снз-	CH3-	Н	н	Н		
B2	СН3-	CH3CH2-	н	Н	н		
В3	CH3-	^ \	Н	Н	Н		
B4	СН3-	7	Н	н .	Н		
B5	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	Н	Н		
B6	СН3-	Į,	н	Н	Н		
B7	снз-	7	н	Н	н		
B8	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	н	н		
B9	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	Н	Н		
B10	CH3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	н	Н		
B11	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	Н	Н		
B12	СН3-	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н	Н	Н		
B13	СН3-	0,,,	Н	н	Н		
B14	CH3-	Qai	Н	н	н		
B15	СН3-	Qu	н	н	н		

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B16	СН3-		Н	Н	Н
B17	СН3-	Q	Н	Н	Н
B18	СН3		н	Н	н
B19	СН3-	F	н	н	н
B20	CH3-	F	H	н	Н
B21	СН3-	F-(-){	н	н	Н
B22	CH3-	CI	н	Н	н
B23	СН3-	CI	Н	н	Н
B24	снз-	c ⊢ (Н	н	Н
B25	снз–	Br	н	Н	Н
B26	СН3-	Br.	н	н	н
B27	СН3-	Br—{_}{	н	н	Н
B28	СН3-	CH ₃	Н	н	Н
B29	СН3	H ₃ C	Н	н	н
B30	СН3-	H ₃ C-{}	Н	Н	Н
B31	CH3-	C ₂ H ₅ -{}-{	Н	н	Н
B32	СН3-	OH	н	н	н
B33	СН3-	HO HO	н	н	н
B34	СН3-	HO-{}_}	н	н	Н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B35	снз-	OCH₃	н	Н	Н
B36	СН3-	H ₃ CO ⟨}–{	н	Н	н
B37	СН3-	H ₃ CO-{}	н	н	н
B38	снз-	C ₂ H ₅ O-{	н	н	Н
B39	СН3-	NO ₂	н	н	н
B40	СН3-	O ₂ N	н	Н	н
B41	снз-	O ₂ N-{	Н	Н	н
B42	снз-	CN	Н	Н	Н
B43	СН3-	NC.	н	н	Н
B44	снз-	NC-{}	н	н	н
B45	снз-	aro,	Н	Н	н
B46	СН3-		Н	Н	Н
B47	снз-	OJ' .	Н	Н	H
B48	СН3-	Q, N	н	Н	н
B49	СН3-	F ON	Н	Н	Н
B50	СН3-	Q.T.	н	н	Н
B51	СН3-	Q.N	Н	Н	н
B52	СН3-		он	Н	Н
B53	СН3	F	он	Н	н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B54	СН3-	F	он	н	Н
B55	СН3-	F-(-)-1	ОН	Н	Н
B56	снз-	CI	ОН	н	Н
B57	снз-	CI	ОН	Н	н
B58	снз-	CH	он	н	н
B59	СН3-	Br	он	н	н
B60	CH3-	Br. ————————————————————————————————————	. Он	Н	н
B61	CH3-	Br-{_}-{	он	Н	н
B62	CH3-	CH ₃	он	Н	н
B63	СН3-	H ₃ C	он	н	н
B64	снз-	н₃С-{_}-{	он	н	H
B65	снз-	C ₂ H ₅ —{}	он	Н	Н
B66	СН3-	OH ⟨□⟩	он	н	н
B67	снз-	HO —	он	н	н
B68	СН3-	HO-{_}-{	он	н	н
B69	снз-	OCH₃	он	н	н
B70	снз-	H ₃ CO	он	Н	н
B71	снз-	H ₃ CO-{_}-{	он	Н	н
B72	снз-	C ₂ H ₅ O-	он	н	Н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B73	СН3-	NO ₂	он	н	Н
B74	снз-	O ₂ N	он	Н	н
B75	снз-	O ₂ N-{_}{	ОН	Н	Н
B76	снз-	CN	он	Н	Н
B77	снз-	NC. —∤	ОН	Н	н
B78	CH3-	NC-{_}-{	он	Н	Н
B79	СН3-		ОН	н	н
B80	СН3-		ОН	н	Н
B81	СН3-		он	Н	Н
B82	СН3-		CN	Н	Н
B83	снз-	F 	CN	Н	н
B84	снз-	F	CN	Н	н .
B85	снз-	F-{_}{	CN	н	н
B86	снз-	CI	GN	Н	н
B87	СН3-	CI,	GN	Н	Н
B88	СН3-	c⊢ <u></u> {	CN	н	н
B89	СН3-	Br	CN	н	н
B90	СН3-	Br.	CN	н	н
B91	снз-	Br—{}-{	GN	Н	Н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
110.		CH ₃		N4	
B92	СН3-	⟨ _}-{	CN	Н	н
B93	СН3-	H ₃ C	CN	Н	н
B94	СН3-	H ₃ C-{{}	GN	Н	н
B95	СН3-	C ₂ H ₅ -{}-{	CN	Н	н
B96	СН3-	OH ✓	GN	Н	н
B97	снз-	HO —	GN	Н	н
B98	СН3-	HO-{}	CN	н	н
B99	СН3-	OCH ₃	GN	н	н
B100	снз-	H ₃ CO	GN	н	н
B101	снз-	H₃CO-{_}-{	GN	н	н
B102	СН3-	C ₂ H ₅ O-	CN	н	н
B103	СН3-	NO ₂	CN	н	н
B104	CH3-	O ₂ N	CN	н	н
B105	снз-	O ₂ N-{}	CN	н	н
B106	СН3-	CN →	CN	Н	Н
B107	снз-	NC	CN	н	н
B108	снз-	NC-{}-{	CN	н	н
B109	CH3-	Ch_O_	CN	Н	н
B110	снз-		CN	Н	н

No.	Ri	R2	R3	R4	R5
B111	СН3	CO,	CN	н	н
B112	СН3	н	Н	СН3-	н
B113	СН3	н	Н	онзон2-	Н
B114	СН3-	н	н	∼ `\	н
B115	СН3-	н	Н	Y'	Н
B116	CH3-	н	Н	\\\\\	Н
B117	СН3-	н	Н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н
B118	CH3-	Н	Н	Y	н
B119	СН3-	Н	Н	^ √`\	Н
B120	СН3-	н	Н	Y~~	H
. B121	СН3-	Н	Н	~~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	н
B122	СН3-	Н	Н	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н
B123	СН3-	н	н	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	H
B124	СН3-	Н .	н		н
B125	СН3	Н	Н		н
B126	СН3-	н	Н		Н
B127	СН3-	Н	Н		н
B128	СН3-	н	Н		н
B129	СН3-	н	Н	F	Н

No.	R1	R2		R4	R5
	1		110		170
B130	СН3-	Н	Н	F-(_)-{	н .
B131	СН3-	н	н	CI 	Н
B132	СН3-	Н	Н	CI	н
B133	снз-	Н	н	c⊢<_}-{	Н
B134	снз-	Н	н	CI—	Н
B135	снз-	Н	н	Br	Н
B136	снз-	Н	н	Br.	н
B137	снз-	н	н	Br—{_}{	Н
B138	снз-	н	Н	CH ₃	н
B139	СН3-	н	н	H ₃ C	Н
B140	снз-	Н	н	H ₃ C-{	Н
B141	СН3-	н	Н	C ₂ H ₅ —{	н
B142	СН3-	Н	н	OH	Н
B143	снз-	н	Н	HO	Н
B144	СН3-	Н	Н	HO-{_}	н
B145	СН3-	H	Н	OCH₃	н
B146	снз-	Н	н	H ₃ CO	н .
B147	СН3-	Н	н	H ₃ CO-{}-{	Н
B148	СН3-	H .	Н	C ₂ H ₅ O-{_}-{	Н

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B149	СН3-	Н	н	NO ₂	Н
B150	снз-	Н	Н	O ₂ N →	н
B151	СН3-	н	H	O ₂ N-{	н
B152	снз-	Н	Н	CN (Н
B153	снз-	Н	Н	NC	Н
B154	СН3-	н	н	NC-{_}-{	Н
B155	снз-	н	н		н
B156	снз-	н	н	CCC'	Н
B157	СН3-	н	н	F-Cy	Н
B158	СН3-	н	Н	H ₃ C	Н
B159	снз-	н	н	FOS	Н
B160	СН3-	Н	н	F.CO.N	н
B161	СН3-	н	н	F N	Н
B162	снз-	н	Н		н
B163	СН3-	н	н	CTNH	H
B164	СН3-	н	н	<u></u>	ОН
B165	СН3-	Н	Н	F ₁	он
B166	снз-	н	Н		ОН
B167	СН3-	н	Н	F-()(он

No.	R1	R2	IR3	R4	R5
7.0.	- - - - - - - - - - 			CI	
B168	CH3-	Н	Н	_ \\$	он
B169	СН3-	Н	Н	CI	он
B170	СН3-	н	н	c ⊢ (}	он
B171	СН3-	Н	Н	Br	он
B172	СН3-	Н	Н	Br.	он
B173	СН3-	н	Н	Br-C-{	он
B174	СН3-	н	Н	CH₃ <	он
B175	СН3-	н	Н	H ₃ C i	он
B176	СН3-	Н	Н	H ₃ C-{	он
B177	СН3-	н	Н	C ₂ H ₅ -{}-{	он
B178	СН3-	н	H	OH	он
B179	СН3-	Н	Н	HO HO	он
B180	СН3-	Н	Н	HO-{\bigcirc}-{\}	он
B181	снз-	н	Н	OCH ₃	он
B182	СН3-	н	Н	H ₃ CO	он
B183	СН3-	Н	Н	H ₃ CO-{_}-{	он
B184	СН3-	н	Н	C ₂ H ₅ O-{}-{	он
B185	СН3-	н	Н	NO ₂	он
B186	снз-	Н	Н	O ₂ N	ОН

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B187	СН3-	н	Н	O ₂ N-{	он
B188	СН3-	Н	н	CN →	он
B189	СН3-	Н	н	NC	он
B190	снз-	Н	н	NC-{}	он
B191	СН3-	н	Н		он
B192	СН3-	Н	Н	CCT'	он
B193	СН3-	H.	Н		CN
B194	СН3-	н	н	F	CN
B195	СН3-	н	Н	F;	CN
B196	СН3-	н	Н	F-(){	CN
B197	снз-	Н	Н	CI ————————————————————————————————————	GN
B198	СН3-	н	Н	CI.	GN
B199	снз-	н	Н	C ├ ──}-{	CN
B200	снз-	Н	Н	Br ∰	CN
B201	СН3-	Н	Н	Br.	CN
B202	СН3-	н	Н	Br—{}	CN
B203	СН3-	Н	н	CH₃ ∠_}	CN
B204	снз-	Н	н	H ₃ C <u></u>	CN
B205	снз-	Н	Н	H ₃ C-{_}-{	CN

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B206	СН3-	н	н	C ₂ H ₅ —{	CN
B207	СН3-	Н	н	OH	CN
B208	СН3-	Н	н	HO	CN _
B209	снз-	Н	Н	HO-{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar	CN
B210	снз-	Н	Н	OCH ₃	CN
B211	снз-	Н	н	H₃CO ——{	CN
B212	снз-	н	н	H₃CO-⟨}-{	CN
B213	снз~	Н	Н	C ₂ H ₅ O-{{}	CN
B214	снз-	н	н	NO ₂	CN
B215	снз-	Н	Н	O ₂ N	CN
B216	снз-	Н	Н	O_2N	CN
B217	снз-	Н	H	CN →	CN
B218	снз-	Н	Н	NC	СИ
B219	снз-	Н	н	NC-{}	CN
B220	снз-	Н	н		CN
B221	СН3-	Н	н	CCY	CN
B222	СН3-	н	н	△ -₹	<u></u>
B223	СН3-	н	н	F	<u></u>
B224	снз-	Н	н	F	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B225	СН3-	н	Н	F-{_}-{	<u></u>
B226	СН3-	н	н	CI →	2,
B227	снз-	н	Н	CI,	
B228	СН3-	Н	н	c⊢(_) —;	<u></u>
B229	СН3-	н	н	Br	
B230	СН3-	Н	Н	Br	0=
B231	СН3-	Н	Н	Br—{	<u></u>
B232	СН3-	Н	н	CH ₃)
B233	снз-	н	Н	H ₃ C	0=
B234	снз-	Н	н	H ₃ C-{	_
B235	снз-	Н	Н	C ₂ H ₅ —{})
B236	снз-	Н	н	OH ✓	<u></u>
B237	снз-	Н	н	HO →	الم
B238	снз-	н	н	но-{-};	
B239	СН3-	Н	Н	OCH ₃	→
B240	СН3	н	н	H₃CO {I	\\\
B241	снз-	Н	н	H₃CO- { _}-{	<u></u>
B242	СН3-	Н	Н	C ₂ H ₅ O-{})
B243	СН3	Н	Н	NO ₂	<u></u>

No.	R1	R2	R3	R4	R5
B244	СН3-	Н	н	O ₂ N) ·
B245	снз-	Н	н	O ₂ N-{}	<u></u>
B246	СН3-	Н	н	CN	<u></u>
B247	снз-	н	н	NC	9
B248	СН3-	Н	Н	NC-{}-{	<u></u>
B249	СН3-	н	Н		0
B250	снз-	Н	н	CCT'	- C

[0035]

- 式(I)で表わされる本発明の化合物の特に好適な例として、
- 2-(3-フェニルピペラジン-1-イル)-3-メチル-6-(4-ピリミジ
- ν) -3H-ピリミジン-4-オン;
- (4-ピリミジル) 3 H-ピリミジン-4-オン;
- -(4-ピリミジル) 3H-ピリミジン-4-オン;
- (4-ピリミジル) 3 H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(4-)0ロフェニル) ピペラジン-1-4ル) -3-メチル-6-
- (4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
- (4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(2-)ロロフェニル) ピペラジン-1-イル)-3-メチル-6-
- (4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(4-プロモフェニル) ピペラジン-1-イル) -3-メチル-6-

- (4 ピリミジル) 3 H ピリミジン 4 オン;
- 2-(3-(3-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-6-
- (4-ピリミジル) 3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(2-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-6-
- (4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(4-) アノフェニル) ピペラジン-1-イル) -3-メチル-6-
- (4-ピリミジル) 3 H ピリミジン 4 オン;
- (4-ピリミジル) 3 H ピリミジン- 4 オン;
- 2-(3-(2-) アノフェニル) ピペラジン-1-イル) -3-メチル-6-
- (4-ピリミジル) 3 H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(4-メトキシフェニル) ピペラジン<math>-1-イル) -3-メチル-6
- -(4-ピリミジル) 3H-ピリミジン-4-オン:
- 2-(3-(3-x)++)フェニル) ピペラジン-1-4ル) -3-xチルー6
- -(4-ピリミジル) 3H-ピリミジン-4-オン:
- 2-(3-(2-)++)フェニル) ピペラジン-1-4ル) -3-メチルー6
- -(4-ピリミジル) 3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(2-x)+2) ピペラジン-1-4ル) -3-xチル-6
- (4-ピリミジル) 3 H-ピリミジン-4-オン;
- 3ーメチルー6ー(4ーピリミジル)ー3Hーピリミジンー4ーオン;
- **3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;**
- 2-(3-(4-フルオロー2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-
- 3ーメチルー6ー(4ーピリミジル)ー3Hーピリミジンー4ーオン:
- (S) -2-(3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-
- イル) -3-メチルー6-(4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
- (R) −2− (3− (4−フルオロ−2−メトキシフェニル) ピペラジンー1−

2-(3-(4-)00-2-) トキシフェニル) ピペラジン-1-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン; 2-(3-(5-)) ロモー 2- メトキシフェニル) ピペラジンー 1- イル) -3-メチルー6ー(4ーピリミジル) -3 Hーピリミジンー4ーオン: 2-(3-(2,6-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル -6-(4-ピリミジル) - 3H-ピリミジンー4ーオン;2-(3-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチ 2-(3-(3, 4-ジメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) -3-メチ $\nu - 6 - (4 - \ell')$ ミジル) $- 3 H - \ell'$ リミジンー $4 - \pi$ ン; 2-(3-(2,5-i) × トキシフェニル) ピペラジン<math>-1-i ル) -3-i チ 2-(3-(2,6-ジメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-3-メチ $\nu - 6 - (4 - \theta \cup 1) = 3 + \theta \cup 1 = 3 + \theta$ 2-(3-(2, 4-ジフルオロー6-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イ ル) - 3 - メチル- 6 - (4 - ピリミジル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン; 2-(3-(1-t)) ピペラジン-1-(1-t) -3-(1-t)ピリミジル) - 3 H-ピリミジン-4-オン; **2-(3-(2-ナフチル) ピペラジン-1-イル) -3-メチルー6-(4-**ピリミジル) - 3 Hーピリミジン-4ーオン; 2-(3-(2, 3-i)) という 2-(3-i) - 3 -メチル- 6 - (4 -ピリミジル) - 3 H -ピリミジン- 4 -オン; 2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-メチルー 6 - (4 - ")2-(3-(4-(ピロリジン-1-イルーメチル) フェニル) ピペラジン-1ーイル)ー3ーメチルー6ー(4ーピリミジル)ー3Hーピリミジンー4ーオン 2-(3-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;

- 2-(3-(2-メトキシー4-(ピロリジン-1-イル) フェニル) ピペラジン-1-イル) <math>-3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(4-(7x-1)) 7x-1) ピペラジン-1-4ル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン:
- -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3 H-ピリミジン-4 -オン;
- 2-(3-(4-(4-メトキシフェニル) フェニル) ピペラジン-1-イル)
- -3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;
- -3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;
- 2-(3-(4-(モルホリン-4-イル) フェニル) ピペラジン-1-イル)
- -3 -メチル-6 (4 -ピリミジル) 3 H -ピリミジン-4 -オン;
- 2-(3-(4-(4-) 4-) 2-(3-(4-) 4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(4-) 2-(

ン;

- (S) $-2-(3-(4-7)\nu + 1) 2-(3-1) 4-(3-1) 4-(3-1) 4-(3-1) 3-(3-1) 4-(3-1) 3-(4-1) -$
- 2-(4-アセチル-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピペラジン

-1-4ル) -3-3 チルー6-(4-2 リミジル) -3 H -2 リミジン-4 -4オン: 2-(4-ベンジル-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル) ピペラジン オン: 2-(4-(4-7) + 7) ピペリジン-1-7 (4-7) -3-3 (4-6) - (4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン; 2-(4-)アノー4-フェニルピペリジンー1-イル) -3-メチルー6- (4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン: 2-(4-(6-フルオロベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン; 2-(3-(ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-3-メチルー6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン; (S) -2-(3-(ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル) - 3 -メチルー6 - (4 -ピリミジル) - 3 H -ピリミジン- 4 -オン: (R) - 2 - (3 - (ベンゾイソキサゾール-3 - イル) ピペリジンー <math>1 - 4ル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3H-ピリミジン-4-オン; · 2- (3- (6-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3 H-ピリミジン-4-オン; 2-(4-(6-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -3 H-ピリミジン-4-オン; 2-(4-(5-メチルベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オン;および 2-(4-(6-フルオロベンゾチオフェン-3-イル) ピペリジン-1-イル

[0036]

しくは水和物もまた好ましい。

前記式(I)で表される3-置換-4-ピリミドン化合物は、例えば、下記に

) - 3 - メチル- 6 - (4 - ピリミジル) - 3 H - ピリミジン- 4 - オンが挙げ

られる。上記の好ましい化合物の塩、又は上記の化合物又はその塩の溶媒和物若

説明する方法に従って製造することができる。

[化8]

(上記スキームにおいて、R、X、及びYの定義は上記と同義である。)

[0037]

上記式(III)で表される2ーチオピリミドンは、EP354,179に記 載の方法に修正を加えたものによって容易に製造される。反応は、水酸化ナトリ ウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウ ムtertーブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム 、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセー7ーエンなどの塩基の存在下、窒素又はアルゴン雰囲気 下又は通常の空気中、0℃~200℃の範囲の好適な温度で、1~100時間で 行えばよく、目的化合物(III)を得る。反応の溶媒の例としては、例えば、 メタノール、エタノール、1ープロパノール、イソプロパノール、tertーブ タノール、エチレングリコール、プロピレングリコール等のアルコール性溶媒; ジエチルエーテル、tertープチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、イ ソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒;ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭 化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化 炭化水素系溶媒;ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメ チルアセトアミド、Nーメチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン 、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、水などが挙 げられる。通常は、用いる塩基に適した単独の溶媒もしくは2種類以上の溶媒の 混合物を使用すればよい。

[0038]

続いて、2-チオピリミドン誘導体(III)は塩素化試薬により2-クロロ

ピリミドン(IV)に変換する。反応時間と温度は用いる塩素化試薬による。この反応の塩素化試薬の例としては塩化チオニル、塩化チオニルとジメチルホルムアミド、塩化ホスホリル、塩化ホスホリルとジメチルホルムアミド、塩化オキサリル、塩化ホスホリルとジメチルホルムアミド、及び五塩化リンが挙げられる。

[0039]

上記式(V)で示されるアミンは日本特許公開昭52-139085(1977)に示された方法に修正を加えたものにより、又は当業者に周知の方法に従って製造することができる。

[0040]

その後、塩化物誘導体(IV)は、アミン(V)またはその塩と、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセー7-7ーエンなどの塩基の存在下、窒素又はアルゴン雰囲気下又は通常の空気中、0 $^{\circ}$ 200 $^{\circ}$ 0の範囲の好適な温度で、0.1~100時間、反応させ、目的化合物(II)を得る。

[0041]

反応の溶媒の例としては、例えば、メタノール、エタノール、1ープロパノール、イソプロパノール、tertーブタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール等のアルコール性溶媒;ジエチルエーテル、tertーブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、イソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒;ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒;ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒;ホルムアミド、N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド、Nーメチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、水などが挙げられる。通常は、用いる塩基に適した単独の溶媒もしくは2種類以上の溶媒の混合物を使用すればよい。

[0042]

本発明の化合物はTPK1に対する阻害活性を有しており、アルツハイマー病

などの神経変性疾患においてTPK1活性を阻害することにより、Aβの神経毒性及びPHFの形成を抑え、神経細胞死を阻止する。従って、本発明の化合物は、アルツハイマー病の予防及び/又は治療を根本的に可能にする医薬の有効成分として有用である。また、本発明の化合物は、虚血性脳血管障害、ダウン症候群、孤発性脳アミロイドアンギオパチーによる脳出血、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳脳炎、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘家脳症、グアム・パーキンソン痴呆複合症、レビー小体病、ピック病、皮質底部変性、前頭側頭性痴呆、血管性痴呆、急性発作及び外傷性損傷、脳及び脊髄損傷、末梢性ニューロパシー、網膜症、及び緑内障などの神経変性疾患;インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病など)、肥満症、躁鬱病、精神分裂病、脱毛症、及び、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T又はB細胞白血病、ウイルス誘導性腫瘍などの癌の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

[0043]

本発明の医薬の有効成分としては、前記式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群より選ばれる物質を用いることができる。本発明の医薬としては、該物質自体を投与してもよいが、有効成分として前記の物質と1又は2以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態の医薬を投与することが望ましい。本発明の医薬の有効成分としては、上記の物質の2種以上を組み合わせて用いてもよい。上記医薬組成物には、例えば、アルツハイマー病、血管性痴呆、急性発作及び外傷性損傷、脳及び脊髄損傷、末梢性ニューロバシー、網膜症、及び緑内障などの神経変性疾患;インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病など)、肥満症、躁鬱病、精神分裂病、脱毛症、及び、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T又はB細胞白血病、ウイルス誘導性腫瘍などの癌の治療のための他の医薬の有効成分を配合することも可能である。

[0044]

医薬組成物の種類は特に限定されず、経口又は非経口投与用の任意の製剤形態 として提供される。例えば、医薬組成物は、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル 剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、液剤等の経口投与用医薬組成物 の形態として、又は、静脈内投与用、筋肉内投与用、若しくは皮下投与用の注射 剤、点滴剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、吸入剤、坐剤等の非経口投与 用医薬組成物の形態として調製することができる。注射剤や点滴剤は、凍結乾燥 形態などの粉末状の製剤として調製し、使用直前に生理食塩水などの適宜の水性 媒体に溶解して用いることもできる。'また、高分子で被覆したものなどの徐放製 剤を脳内に直接投与することも可能である。

[0045]

医薬組成物の製造に用いられる製剤用添加物の種類、有効成分に対する製剤用添加物の含量比、及び医薬組成物の製造方法は、当業者が適宜選択することが可能である。製剤用添加物としては無機又は有機物質、あるいは固体又は液体の物質を用いることができる。一般的には、製剤用添加物は有効成分質量に対して1質量%から90質量%の範囲の割合で配合することができる。

[0046]

固体の医薬組成物の製造に用いられる賦形剤の例としては、例えば、乳糖、蔗糖、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム等が挙げられる。経口投与のための液体組成物の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油等を用いることができる。この液体組成物には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤等などを配合してもよい。液体組成物をゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の組成物、例えば注射剤や坐剤の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤の例としては、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチン等が挙げられる。坐剤に用いられる基剤の例としては、例えばカカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾールが挙げられる。

[0047]

本発明の医薬の投与量及び投与回数は特に限定されず、予防及び/又は治療の目的、疾患の種類、患者の体重や年齢、疾患の重篤度などの条件に応じて、適宜選択することが可能である。一般的には、経口投与における成人一日あたりの投与量は0.01~1000mg(有効成分質量)程度であり、一日1回又は数回

に分けて、あるいは数日ごとに投与することができる。該医薬を注射剤として用いる場合には、成人に対して一日量0.001~100mg(有効成分質量)を連続投与又は間欠投与することが望ましい。

[0048]

【実施例】

本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中の化合物番号は、上記の表中の化合物番号に対応している。

[0049]

参考例1:2-メルカプト-3-メチル-6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オンの合成

エチルー3ーオキソー3ー(4ーピリジル)プロピオン酸 (34.1g, 176 mm o 1)、Nーメチルチオ尿素(47.5g, 527 mm o 1)、及び1,8ージアザビシクロ[5,4,0]7ーウンデセン(26.3 ml,176 mm o 1)のエタノール(340 ml)溶液は、2時間還流し、氷水で冷却した後、メタンスルホン酸(16.9g,176 mm o 1)の水(70 ml)溶液を加えた。析出物を水で洗い、濾過、乾燥して標記化合物(30.2g,78%)を得た。

 1 H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3. 56 (s, 3H), 6. 88 (s, 1H), 8. 24 (dd, J=1. 2, 5. 4Hz, 2H), 9. 05 (dd, J=5. 4Hz, 1H), 11. 94 (s, 1H).

[0050]

参考例2:2-クロロー3ーメチルー6-(4-ピリミジル)-3H-ピリミジン-4-オンの合成

塩化ホスホリル(4.60g,30mmol)をジメチルホルミアミド(32ml)に加え、0℃で20分間攪拌した。2-メルカプト-3-メチル-6-(4ーピリミジル)-3 Hーピリミジン-4-オン(4.40g,20mmol)をこの溶液に加え、5分間攪拌し、その後、70℃で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、固体炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩

水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1.20g,27%)を得た。

 1 H-NMR (CDCl₃) δ : 3. 74 (s, 3H), 7. 56 (s, 1H), 8. 18 (d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 92 (d, J=5. 1Hz, 1H), 9. 30 (s, 1H).

MS[M+H] + : 223.

[0051]

実施例1:2-(2-(4-フルオロー2-メトキシフェニル) ピペラジンー4 ーイル) - 3 - メチルー 6 - (4 - ピリミジル) - ピリミジンー 4 - オンの合成 2- ブロモー5- フルオロアニソール(11.8g, 57.6mmol)のテ トラヒドロフラン (60ml) 溶液を少量の1, 2-ジブロモエタンを含む還流 テトラヒドロフラン (32m1) 中のマグネシウム (1.40g, 57.6mm)o 1) に滴下し、15分還流した。テトラヒドロフラン(50 m l)を添加後、 この溶液を-78℃に冷却し、ジエチルエーテル(50ml)中のシュウ酸ジエ チル (7.41g, 50.7mmol) を滴下した。30分間、同じ温度で攪拌 した後、この溶液を-10℃に温め、1N塩酸(50ml)及び水を加えた。有 機層をジエチルエーテルで抽出し、食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥した 。減圧下で溶媒除去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=5/2)で精製し、2-(4-フルオロー2-メトキシ フェニル)-2-オキソ酢酸エチル(6.80g,59%)を得た。 $^{1}H-NMR$ (CDC1₃) δ : 1. 40 (3H, t, J=7. 1Hz), 3. 87 (3 H, s), 4.89 (2 H, q, J=7.1 Hz), 6.68 (1 H, q)d, J = 10.5 Hz), 6.77-6.81 (1H, m), 7.91-7.9 5 (1 H, m)

[0052]

エチレンジアミン (0.60g, 10.0mmol) を2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -2-オキン酢酸エチル (2.26g, 10.0mmol) のエタノール (30ml) 溶液に加え、4時間還流した。減圧下で溶媒除去

後、残渣をエタノールージエチルエーテルで洗い、5,6ージヒドロー3ー(4 ーフルオロー2ーメトキシフェニル)ピラジノン(1.76g,79%)を得た。

 1 H-NMR (CDC13) δ:3. 50-3. 56 (2 H, m), 3. 81 (3 H, s), 3. 88-3. 92 (2 H, m), 6. 65 (1 H, d, J=11 .0 Hz), 6. 70-6. 76 (1 H, m), 6. 89 (1 H, bs), 7. 36-7. 40 (1 H, m)

[0053]

5, 6-ジヒドロ-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピラジノンを水素化リチウムアルミニウム(0. 46g, 12mmo1)のジエチルエーテル(25m1)溶液に加え、6時間還流した。水(0. 48m1), 15%水酸化ナトリウム溶液(0. 48m1)、そして再び水(1. 21m1)を氷冷した溶液に加え、析出物を濾過しジクロロメタンで洗浄した。有機層は合わせて溶媒を留去し、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピペラジン(0. 83g, 99%)を得た。

 1 H-NMR (CDC1₃) δ : 2. 02 (2H, s), 2. 57-2. 63 (1H, m), 2. 80-2. 89 (1H, m), 2. 92-2. 99 (2H, m), 3. 06-3. 12 (2H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 06 (1H, d, J=10.0Hz), 6. 56-6. 65 (2H, m), 7. 40 (1H, t, J=7.8Hz)

[0054]

2-2ロロー3-メチルー6-(4-ピリミジル)ーピリミジンー4-オン(223 mg, 1.0 mm o 1)を、2-(4-フルオロー2-メトキシフェニル)ピペラジン、トリエチルアミン(0.15 m 1,1.1 mm o 1)の氷冷した N, N-ジメチルホルムアミド(10 m 1)溶液に加え、その温度で0.5 時間 攪拌し、その後、室温で3 時間攪拌した。反応を氷水でクエンチし、析出物を水で洗い、乾燥して2-(2-(4-フルオロー2-メトキシフェニル)ピペラジンー4-イル)-3-メチルー6-(4-ピリミジル)ーピリミジンー4-オン(262 mg, 66%)を得た。

ページ: 122/

 1 H-NMR (CDC13) δ: 2. 89-2. 98 (1 H, m), 3. 22-3. 31 (3 H, m), 3. 60 (3 H, s), 3. 62-3. 71 (2 H, m), 3. 86 (3 H, s), 4. 39-4. 44 (1 H, m), 6. 43-6. 73 (2 H, m), 7. 33 (1 H, s), 7. 52-7. 56 (1 H, m), 8. 19 (1 H, d, J=5. 1 Hz), 8. 87 (1 H, d, J=5. 2 Hz), 9. 28 (1 H, d, J=1. 2 Hz).

1, 4-ジオキサン (0.2 ml) 中の4 N塩酸を、ジクロロメタン (5 ml) 中の2-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル) ピペラジン-4-イル) -3-メチル-6-(4-ピリミジル) -ピリミジン-4-オン (238 mg, 0.6 mm ol) に加え15分攪拌した。溶媒を除いた後、メタノールと酢酸エチルで洗い、乾燥して、標記化合物を得た。 (223 mg, 86%)

[0055]

実施例2:2-(2-(4-クロロフェニル) ピペラジン-4-イル) -3-メ チル-6-(4-ピリミジル) ピリミジン-4-オンの合成

4-クロロフェナシルブロミド(11.11g, 65.9mmo1)と水(1.7m1)のジメチルスルホキシド(60m1)溶液を攪拌した。水を加え、溶液を酢酸エチルで3回抽出し、水で2回そして食塩水で洗浄、その後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去後、残渣をヘキサンー酢酸エチルで洗い、乾燥して、4-クロロフェニルグリオキサール(4.43g, 50%)を得た。

¹ H-NMR (CDC1₃) δ: 4. 02-4. 16 (2H, m), 5. 90-5. 95 (1H, m), 7. 45-7. 53 (2H, m), 8. 05-8. 11 (2H, m).

エチレンジアミン(1.90g,31.6mmol)のメタノール(10ml)溶液を氷冷した4ークロロフェニルグリオキサール(4.43g,26.3mmol)のメタノール(100ml)とテトラヒドロフラン(30ml)溶液に加え、10分間攪拌した。テトラヒドロホウ酸ナトリウム(3.26g,86.3mmol)を加えた後、さらにメタノール(50ml)を加え一晩攪拌した。溶媒を除去後、希釈塩酸を加え、エーテルで2回抽出した。水酸化ナトリウムを加えた後、塩基性水層をジクロロメタンで3回抽出し、食塩水で洗浄、その後、

硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過で溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/エタノール=10/1からジクロロメタン/エタノール/ジエチルアミン=20/2/1)で精製し、2-(4-クロロフェニル)-ピペラジン(0.43g,9%)を得た。

 1 H-NMR (CDC1₃) δ : 2. 67 (1H, dd, J=10. 5, 12. 0. Hz), 2. 87-3. 03 (4H, m), 3. 07-3. 13 (1H, m), 3. 77 (1H, dd, J=2. 7, 10. 2Hz), 7. 27-7. 36 (4H, m)

[0056]

トリエチルアミン(528mg, 5.2mmol)を、2-(4-クロロフェニル)-ピペラジン(216mg, 1.1mmol)と2-クロロ-3-メチル-6-(4-ピリミジル)ピリミジン-4-オンの溶液に加え、50 $^{\circ}$ Cで2時間 攪拌した。溶媒を減圧下で除いて、残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をISOLUTE(登録商標)SI(International Sorvent Technology, UK)(溶出液:ジクロロメタン/エタノール=10/1)を用いて精製し、標記化合物(396mg, 95%)を得た。

下記表中の化合物を上記の方法と同様にして調製した。下記表中の化合物番号は、前記の好ましい化合物の表に示された番号に対応する。

[0057]

【表3】

Table 3

No.	NMR :	MS[M+1]
A0262	(DMSO-d6): 3.47(3H, s), 3.48-3.66(4H, m), 3.89-4.02(2H, m), 4.98(1H, m), 7.06(1H, s), 7.35-7.59(3H, m), 7.99(1H, dd, J=7.2, 6.9Hz), 8.25(1H, dd, J=5.4, 1.2Hz), 9.01(1H, d, J=5.1Hz), 9.31(1H, s), 9.84(1H, m), 10.19(1H, m).	367
A0263	(CDCl3):3.01(1H,dd,J=10.5,12.4Hz), 3.10-3.35(3H,m), 3.57(3H,s), 3.55-3.65(2H,m), 4.05(1H,dd,J=2.4,10.4Hz), 7.00-7.10(1H,m), 7.30(1H,s), 7.22(2H,m), 7.30-7.42(2H,m), 8.15(1H,dd,J=1.3,5.2Hz), 8.86(1H,d,J=5.2Hz), 9.27(1H,d,J=1.0Hz).	367
A0264	2.83(1H, dd, J=11.0, 11.9 Hz), 2.93(1H, s), 2.99-3.10(3H, m), 3.45(3H, s), 3.61-3.69(2H, m), 3.95(1H, dd, J=2.1, 10.3 Hz), 6.97(1H, s), 7.19(2H, t, J=8.8 Hz), 7.48-7.56(2H, m), 8.17(1H, dd, J=1.0, 5.0 Hz), 8.99(1H, d, J=5.1 Hz), 9.29(1H, d, J=1.0 Hz)(DMSO-d6)	367

A0264(HCI)	3.39-3.47(2H, m), 3.45(3H, s), 3.55-3.66(2H, m), 3.86-3.96(2H, m), 4.64-4.71(1H, m), 7.05(1H, s), 7.36(2H, t, J=8.7 Hz), 7.77-7.81(2H, m), 8.23(1H, dd, J=1.2, 5.1 Hz), 9.02(1H, d, J=5.1 Hz), 9.32(1H, d, J=1.2 Hz), 9.79(1H, d, J=10.2 Hz), 10.13-10.28(1H, m)(DMSO-d6)	367
A0267	(CDCl3):2.81(1H,dd,J=10.5,12.6Hz), 3.15-3.40(3H,m), 3.50-3.65(4H,m),3.65-3.80(1H,m), 4.51(1H,dd,J=2.7,10.5Hz), 7.20-7.45(4H,m), 7.74(1H,dd,J=1.5,7.5Hz), 8.15-8.20(1H,m), 8.85(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,s).	383
A0268	(CDCl3):3.00(1H,dd,J=10.5,12.6Hz), 3.10-3.35(3H,m), 3.50-3.70(5H,m), 4.03(1H,dd,J=2.4,10.5Hz), 7.32(4H,m), 7.50(1H,s), 8.15(1H,dd,J=1.2,5.1Hz), 8.87(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,d,J=1.5Hz).	383
A0269	3.40-3.50(2H, m), 3.45(3H, s), 3.53-3.65(2H, m), 3.87-3.97(2H, m), 4.68(1H, t, J=10.2 Hz), 7.05(1H, s), 7.59(2H, d, J=11.1 Hz), 7.75(2H, d, J=11.1 Hz), 8.22(1H, dd, J=1.5, 5.4 Hz), 9.02(1H, d, J=5.1 Hz), 9.31(1H, s), 9.83(1H, d, J=9.6 Hz), 10.11-10.25(1H, m)(DMSO-d6)	383
A0274	(DMSO-d6):3.45(3H,s), 3.40-3.70(4H,m), 3.92(2H,t,J=14.1Hz), 4.67(1H,br s), 7.06(1H,s), 7.68(2H,d,J=10.0Hz), 7.72(2H,d,J=10.0Hz), 8.22(1H,d,J=4.8Hz), 9.03(1H,d,J=4.8Hz), 9.31(1H,s), 9.88(1H,br s), 10.22(1H,br s).	427
A0289	3.38-3.57(4H, m), 3.35(3H,s), 3.89(3H,s), 3.91-3.97(2H, m), 4.84-4.94(1H, m), 7.06(1H, s), 7.08-7.15(1H, m), 7.18(1H, d, J=8.4 Hz), 7.41-7.49(1H, m), 7.68(1H, d, J=7.6 Hz), 8.25(1H, d, J=4.9 Hz), 9.04(1H, d, J=5.1 Hz), 9.32(1H, s)(DMSO)	379
A0290	(DMSO-d6):3.40-3.75(7H,m), 3.92(2H,t,J=13.2Hz), 4.64(1H,t,J=9.1Hz), 7.00-7.10(2H,m), 7.23(1H,d,J=7.6Hz), 7.35(1H,s), 7.42(1H,t, J=7.8Hz), 8.23(1H,d,J=5.6Hz), 9.02(1H,d,J=5.2Hz), 9.32(1H,s), 9.65-9.80(1H,brd), 9.90-10.15(1H,brd).	379
A0291	(DMSO-d6): 3.42(3H, s), 3.36-3.58(4H, m), 3.79(3H, s), 3.83-3.95(2H, m), 4.61(1H, m), 7.05(1H, s), 7.07(2H, d, J=8.1Hz), 7.60(2H, d, J=8.7Hz), 8.22(1H, dd, J=5.1, 1.2Hz), 9.02(1H, d, J=5.4Hz), 9.31(1H, s), 9.58-9.74(2H, m).	379
A0294	1.31(3H, t, J=6.8 Hz), 3.44-3.59(2H, m), 3.48(3H, s), 3.87-3.97(2H, m), 4.09-4.20(2H, m), 4.80-4.91(1H, m), 7.06(1H, s), 7.09-7.17(2H, m), 7.44(1H, t, J=7.4 Hz), 7.64(1H, d, J=7.5 Hz), 8.23(1H, d, J=5.3 Hz), 9.03(1H, d, J=5.2 Hz), 9.32(1H, s), 9.49-9.60(2H, m)(DMSO-d6)	393
A0304	(DMSO-d6):3.45(3H,s), 3.64(3H,m), 3.93(3H,m), 4.78(1H,t,J=9.6Hz), 7.13(1H,s), 7.97(2H,d,J=8.7Hz), 8.01(2H,d,J=8.7Hz), 8.43(2H,d,J=6.2Hz), 8.93(2H,d,J=6.2Hz), 10.12(1H,s), 10.70(1H,s).	374
A0331	(CDCl3):2.00(4H,m), 3.05(1H,t,J=11.7Hz), 3.18-3.30(3H,m), 3.29(4H,m), 3.56(3H,s), 3.62(2H,m), 3.91(1H,d,J=8.4Hz), 6.57(2H,d,J=8.7Hz), 7.31(3H,m), 8.17(1H,dd,J=1.2,5.1Hz), 8.85(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,d,J=1.2Hz).	418

A0337	(CDCl3):3.02(1H,dd,J=10.8,12.6Hz), 3.18(8H,m), 3.56(3H,s), 3.61(1H,t,J=9.0Hz), 3.87(4H,m), 3.95(1H,dd,J=2.7,10.8Hz), 6.93(2H,d,J=8.9Hz), 7.31(1H,s), 7.36(2H,d,J=8.9Hz), 8.16(1H,dd,J=1.5,5.4Hz), 8.85(1H,d,J=5.4Hz), 9.27(1H,d,J=1.5Hz).	434
A0340	(CDCl3):2.36(3H,s), 2.59(4H,m), 3.02(1H,t,J=11.4Hz), 3.16-3.29(7H,m), 3.26(3H,s), 3.61(2H,m), 3.94(1H,d,J=8.0Hz), 6.94(2H,d,J=8.7Hz), 7.31(1H,s), 7.34(2H,d,J=8.7Hz), 8.16(1H,d,J=5.1Hz), 8.85(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,s).	447
A0361	3.39-3.50(2H, m), 3.47(3H, s), 3.61-3.73(1H, m), 3.78(3H, s), 3.83(3H, s), 3.87-3.92(3H, m), 4.92(1H, t, J=10.5 Hz), 6.99-7.11(3H, m), 7.57(1H, d, J=2.7 Hz), 8.25(1H, dd, J=1.2, 5.1 Hz), 9.03(1H, d, J=4.8 Hz), 9.31(1H, d, J=0.9 Hz), 9.78(1H, d, J=9.0 Hz), 10.21-10.38(1H, m)(DMSO-d6)	409
A0362	(DMSO-d6): 3.47(3H, s), 3.37-4.04(6H, m), 3.94(6H, s), 5.09(1H, m), 6.82(2H, d, J=8.4Hz), 7.05(1H, s), 7.45(1H, t, J=8.4Hz), 8.22(1H, m), 8.24(1H, dd, J=5.4, 1.5Hz), 9.05(1H, d, J=5.1Hz), 9.32(1H, s), 10.06(1H, m).	409
A0366	3.38-3.60(4H, m), 3.47(3H, s), 3.88-3.95(2H, m), 3.90(3H, s), 4.86-4.92(1H, m), 6.96-7.01(1H, m), 7.06(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.8 Hz), 7.71-7.79(1H, m), 8.23-8.24(1H, m), 9.03(1H, d, J=5.1 Hz), 9.32(1H, d, J=1.2 Hz), 9.55-9.72(2H, m)(DMSO)	397
A0367/ A0368	(DMSO-d6):3.30-3.75(7H,m), 3.80-4.00(5H,m), 4.80-5.00(1H,m), 6.93-7.00(1H,m), 7.05(1H,s), 7.11(1H,dd,J=2.4,11.4Hz), 7.84(1H,m), 8.23(1H,d,J=5.1Hz), 9.03(1H,d,J=5.1Hz), 9.31(1H,s), 9.60-9.80(1H,brd), 9.90-10.15(1H,brd).	397
A0370	3.31-3.56(3H, m), 3.45(3H, s), 3.69-3.78(1H, m), 3.90-3.99(2H, m), 3.94(3H, s), 4.95-5.03(1H, m), 6.96-7.02(1H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.49-7.56(1H, m), 8.24(1H, d, J=4.4 Hz), 8.51-8.69(1H, m), 9.03(1H, d, J=5.1 Hz), 9.32(1H, s), 10.55-10.67(1H, m) (DMSO)	397
A0378	2.77(1H, dd, J=10.5, 12.0 Hz), 3.18-3.30(3H, m), 3.61(3H, s), 3.64-3.71(2H, m), 3.86(3H, s), 4.37(1H, dd, J=2.1, 10.1 Hz), 6.89(1H, d, J=1.7 Hz), 6.99(1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 7.32(1H, s), 7.50(1H, d, J=8.2 Hz), 8.19(1H, d, J=5.2 Hz), 8.86(1H, d, J=5.2 Hz), 9.27(1H, s)(CDCl3)	413
A0399	(CDCl3):2.76(1H,dd,J=10.2,12.3Hz), 3.10-3.40(3H,m), 3.55-3.80(5H,m), 3.85(3H,s), 4.39(1H,dd,J=2.4,10.2Hz), 6.78(1H,d,J=8.7Hz), 7.32(1H,s), 7.39(1H,dd,J=2.7,8.7Hz), 7.72(1H,d,J=2.4Hz), 8.20(1H,dd,J=1.2,5.1Hz), 8.87(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,d,J=1.2Hz).	457
A0408	(CDCl3): 1.98-2.03(4H, m), 2.84(1H, m), 3.17-3.32(7H, m), 3.60(3H, s), 3.59-3.71(2H, m), 3.85(3H, s), 4.28(1H, d, 8.4Hz), 6.10(1H, d, J=1.8Hz), 6.18(1H, d, J=8.3Hz), 7.29(1H, s), 7.33(1H, d, J=8.4Hz), 8.21(1H, d, J=5.2Hz), 8.85(1H, d, J=5.2Hz), 9.27(1H, s).	448

A0409	(CDCl3):1.95-2.10(4H,m), 2.95-3.10(1H,m), 3.19-3.45(7H,m), 3.59(3H,s), 3.50-3.80(2H,m), 3.80(3H,s), 4.48(1H,dd,J=2.2,10.2Hz), 6.49(1H,dd,J=3.0,8.9Hz), 6.63-6.87(2H,m), 7.32(1H,s), 8.20(1H,dd,J=1.4,5.2Hz), 8.86(2H,d,J=5.2Hz), 9.27(1H,d,J=1.1Hz).	448
A0414	(CDCl3):3.14(2H,m), 3.22(1H,t,J=11.6Hz), 3.41(1H,t,J=11.6Hz), 3.82(2H,m), 3.83(3H,s), 3.88(3H,s), 4.58(1H,dd,J=3.1,11.0Hz), 6.51(2H,m), 7.32(1H,s), 8.19(1H,dd,J=1.5,5.3Hz), 8.86(1H,d,J=5.3Hz), 9.27(1H,d,J=1.5Hz).	415
A0423	(DMSO-d6):3.35-3.70(4H,m), 3.48(3H,s), 3.78(3H,s), 3.97(2H,m), 4.70(1H,m), 7.06(1H,t,J=7.7Hz), 7.07(1H,s), 7.15(1H,d,J=7.7Hz), 7.31(1H,d,J=7.7Hz), 7.39(1H,t,J=7.7Hz), 7.61(2H,d,J=8.1Hz), 7.70(2H,d,J=8.1Hz), 8.25(1H,d,J=4.5Hz), 9.07(1H,d,J=4.5Hz), 9.33(1H,s), 9.66(1H,br s).	455
A0425	(DMSO-d6):3.61(3H,m), 3.76(3H,s), 3.81(3H,s), 4.01(3H,m), 4.69(1H,t,J=9.9Hz), 7.05(2H,d,J=9.0Hz), 7.07(1H,s), 7.67(2H,d,J=9.0Hz), 7.76(4H,s), 8.24(1H,dd,J=1.2,5.1Hz), 9.03(1H,d,J=5.1Hz), 9.32(1H,d,J=1.2Hz), 9.79(1H,d,J=10.2Hz), 10.07(1H,s).	455
A0434	(DMSO-d6):3.30-3.70(4H,m), 3.42(3H,s), 3.96(2H,d,J=13.8Hz), 4.71(1H,t,J=11.3Hz), 7.06(1H,s), 7.33(2H,t,J=8.0Hz), 7.77(6H,m), 8.24(1H,d,J=5.4Hz), 9.03(1H,d,J=5.4Hz), 9.32(1H,s), 9.80(1H,d,J=8.7Hz), 10.03(1H,s).	443
A0442	3.43-3.59(2H, m), 3.48(3H, s), 3.63-3.75(2H, m), 3.97-4.01(2H, m), 4.80-4.86(1H, m), 7.06(1H, s), 7.60-7.64(2H, m), 7.86-7.88(1H, m), 7.95-8.00(2H, m), 8.05-8.07(1H, m), 8.24-8.27(2H, m), 9.02(1H, d, J=5.4 Hz), 9.32(1H, s), 10.01(1H, d, J=10.2 Hz), 10.30-10.41(1H, m)(DMSO-d6)	399
A0517	(CDCl3): 2.97(1H, dd, J=12.3, 10.5Hz), 3.18-3.28(5H, m), 3.58(3H, s), 3.59(1H, m), 3.77(1H, m), 4.27(1H, dd, 10.2, 2.7Hz), 4.62(2H, m), 6.89(1H, t, J=7.5Hz), 7.16(1H, m), 7.27(1H, m), 7.28(1H, s), 8.26(1H, dd, J=5.4, 1.5Hz), 8.86(1H, d, J=5.4Hz), 9.26(1H, s).	391
A0864	(DMSO-d6):3.15-3.35(1H,m), 3.38-3.50(4H,m), 3.70-4.30(9H,m), 5.00-5.20(1H,m), 7.00-7.10(2H,m), 7.10-7.20(1H,m), 7.30-7.50(6H,m), 8.15-8.20(1H,m), 8.30-8.40(1H,brd), 9.05(1H,d,J=5.1Hz), 9.31(1H,d,J=0.9Hz).	487
A1074	(CDCl3):1.80-2.40(3H, m), 3.12-3.34(4H, m), 3.39-4.20(7.6H, m), 4.50-5.07(0.6H, m), 5.30-5.60(0.7H, m), 5.72-6.05(0.1H, m), 6.52-6.80(2H, m), 6.82-7.22(1H, m), 7.28(1H, s), 8.18(1H, d,J=4.8Hz), 8.89(1H, d,J=5.1Hz), 9.28(1H, d,J=1.2Hz)	439
A1339	(CDCl3):2.50-2.62(1H,m), 2.80-2.95(1H,m), 3.02-3.20(1H,m), 3.25-3.40(1H,m), 3.50-3.74(5H,m), 3.75-3.80(1H,m), 3.85(3H,s), 6.60-6.80(2H,m), 7.30(1H,s), 7.48(1H,t,J=8.4Hz), 8.19(1H,dd,J=1.2,5.1Hz), 8.86(1H,d,J=5.1Hz), 9.27(1H,d,J=1.5Hz).	411

	(DMOO 10) C 07/200	
A1340/ A1341	(DMSO-d6):2.55(3H,d,J=3.9Hz), 3.40-3.80(3H,m), 3.45(3H,s), 3.80-4.15(6H,m), 4.85-5.15(1H,m), 6.90-7.05(1H,m), 7.05(1H,s), 7.13(1H,dd,J=2.4,11.4Hz), 8.21(1H,dd,J=1.2,5.1Hz), 9.04(1H,d,J=5.1Hz), 9.31(1H,d,J=1.2Hz), 11.50-12.20(1H,brd).	411
B013	1.31-1.46(1H, m), 1.60-1.96(3H, m), 2.17-2.30(1H, m), 2.89-3.02(2H, m), 3.41(3H, s), 3.61(1H, d, J=12.4 Hz), 3.80(1H, d, J=13.5 Hz), 3.90-4.01(2H, m), 6.89-7.01(3H, m), 6.96(1H, s), 7.27-7.32(2H, m), 8.18(1H, d, J=4.4 Hz), 8.96(1H, d, J=5.0 Hz), 9.28(1H, s)(DMSO-d6)	378
B014	1.33-1.49(1H, m), 1.60-1.93(3H, m), 2.20-2.32(1H, m), 2.89-3.04(2H, m), 3.41(3H, s), 3.63(1H, d, J=13.3 Hz), 3.82(1H, d, J=11.1 Hz), 4.22-4.37(2H, m), 6.95(1H, s), 7.51-7.56(2H, m), 7.65-7.70(1H, m), 8.00-8.03(2H, m), 8.17(1H, dd, J=1.1, 5.1 Hz), 8.87(1H, d, J=5.1 Hz), 9.28(1H, d, J=1.0 Hz)(DMSO-d6)	406
B048	(CDCl3): 1.93-2.07(3H, m), 2.38(1H, m), 3.09(1H, m), 3.46(1H, m), 3.57(3H, s), 3.61-3.70(2H, m), 4.05(1H, m), 7.26-7.34(2H, m), 7.59-7.61(2H, m), 7.76(1H, m), 8.16(1H, m), 8.83(1H, m), 9.27(1H, s).	389
B049	(CDCl3): 1.92-2.08(3H, m), 2.36(1H, m), 3.11(1H, m), 3.44(1H, dd, J=12.9, 10.8Hz), 3.58(3H, s), 3.61-3.70(2H, m), 4.06(1H, m), 7.11(1H, m), 7.28-7.33(2H, m), 7.70(1H, dd, J=8.7, 4.8Hz), 8.15(1H, m), 8.86(1H, d, J=5.4Hz), 9.28(1H, s).	407
B050	1.93-2.11(3H, m), 2.33-2.45(1H, m), 3.08-3.16(1H, m), 3.46(1H, dd, J=11.4, 12.9 Hz), 3.59(3H, s), 3.62-3.71(2H, m), 4.06(1H, d, J=12.6 Hz), 7.32-7.37(1H, m), 7.32(1H, s), 7.57-7.64(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.1 Hz), 8.16(1H, dd, J=1.2, 5.4 Hz), 8.84(1H, d, J=4.8 Hz), 9.28(1H, d, J=0.9 Hz)(CDCl3)	389
B051	1.91-2.11(3H, m), 2.35-2.43(1H, m), 3.08-3.16(1H, m), 3.42-3.50(1H, m), 3.59(3H, s), 3.62-3.71(2H, m), 4.05(1H, d, J=11.1 Hz), 7.32(1H, s), 7.33-7.37(1H, m), 7.57-7.65(2H, m), 7.75(1H, d, J=7.8 Hz), 8.16(1H, d, J=5.7 Hz), 8.84(1H, d, J=5.4 Hz), 9.28(1H, d, J=1.2 Hz)(CDCl3)	389
B130	1.78-1.96(4H, m), 2.73-2.90(1H, m), 3.02-3.09(2H, m), 3.46(3H, s), 3.84(2H, d, J=12.6 Hz), 6.98(1H, s), 7.11-7.17(2H, m), 7.33-7.38(2H, m), 8.25(1H, d, J=5.1 Hz), 9.01(1H, d, J=4.8 Hz), 9.30(1H, s)(DMSO-d6)	366
B157	1.90-2.05(2H,m), 2.18-2.35(2H,m), 2.92-3.09(1H,m), 3.10-3.23(2H,m), 3.58(3H,s), 3.72-3.83(2H,m), 6.95-7.07(1H,m), 7.22(1H,dd,J=2.2,9.0Hz), 7.34(1H,s), 7.46(1H,s), 7.48-7.55(1H,m), 8.20(1H,d,J=5.3Hz), 8.88(1H,d,J=5.2Hz), 9.29(1H.s)(CDCl3)	. 406
B158	1.91-2.04(2H, m), 2.23(2H, d, J=8.9Hz), 2.44(3H, s), 2.97-3.11(1H, m), 3.16(2H, dd, J=11.1, 12.4Hz), 3.58(3H, s), 3.77(2H, d, J=13.0Hz), 7.12(1H, d, J=8.5Hz), 7.36-7.41(4H, m), 8.20(1H, d, J=5.3Hz), 8.87(1H, d, J=4.8Hz), 9.28(1H, s) (CDCl3)	402

B159	1.93-2.05(2H, m), 2.23(2H, d, J=12.6Hz), 3.19(3H, m), 3.58(3H, s), 3.81(2H, d, J=13.2Hz), 7.12-7.16(1H, m), 7.26(1H, s), 7.34(1H, s), 7.56(1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.77-7.76(1H, m), 8.20(1H, dd, J=1.2, 5.1Hz), 8.87(1H, d, J=5.1Hz), 9.29(1H, s) (CDCl3)	422
B160	2.01-2.22(5H, m), 3.20(2H, dd, J=1.4, 11.7Hz), 3.47(3H, s), 3.84(2H, d, J=13.2Hz), 6.99(1H, s), 7.32(1H, m), 7.72(1H, dd, J=2.1, 9.0Hz), 8.09(1H, dd, J=2.7, 9.1Hz), 8.27(1H, m), 9.01(1H, d, J=5.1Hz), 9.31(1H, d, J=1.5Hz) (DMSO-d6)	407
B162	2.13-2.43(4H,m), 3.10-3.38(3H,m), 3.57(3H,s), 3.65-3.83(2H,m), 7.30-7.40(3H,m), 7.45-7.59(1H,m), 7.62-7.80(1H,m), 8.10-8.22(1H,m), 8.88(1H,d,J=5.1Hz), 9.28(1H,s)(CDCl3)	389
B193	2.22-2.39(4H, m), 3.21-3.35(2H, m), 3.48(3H, s), 3.90(2H, d, J=13.5 Hz), 7.03(1H, s), 7.38-7.43(1H, m), 7.46-7.51(2H, m), 7.59-7.66(2H, m), 8.28(1H, d, J=5.0 Hz), 9.01(1H, d, J=5.0 Hz), 9.30(1H, s)(DMSO-d6)	373

[0058]

試験例:ウシ脳TPK1によるP-GS1リン酸化に対する本発明の医薬の阻害作用

反応系として、 $100\,\mathrm{mM}$ MES-水酸化ナトリウム($\mathrm{p\,H\,6.}$ 5)、 $1\,\mathrm{m}$ M酢酸マグネシウム、 $0.5\,\mathrm{mM}$ EGTA、 $5\,\mathrm{mM}$ β -メルカプトエタノール、 $0.02\,\mathrm{m}$ ツイン $20\,\mathrm{n}$ $10\,\mathrm{m}$ グリセロール、 $12\,\mathrm{mg/m\,l}$ P-GS1、 $41.7\,\mathrm{mM}$ [γ - $32\,\mathrm{P}$] ATP($68\,\mathrm{k\,B\,q/m\,l}$)、ウシ脳TPK 1、及び表に記載された化合物(被検化合物の溶液を $10\,\mathrm{m}$ DMSOの存在下で調製したことにより、最終の混合物は $1.7\,\mathrm{m}$ DMSOを含む)を含む混合物を用いた。ATP添加によりリン酸化反応を開始し、 $25\,\mathrm{m}$ で2時間反応させた後、氷上で $21\,\mathrm{m}$ 過塩素酸を添加して反応を停止した。反応液を $12,000\,\mathrm{m}$ rpmで $5\,\mathrm{m}$ 分間遠心し、 $10\,\mathrm{m}$ P81ペーパー(Whatmann)に吸着させ、その後ペーパーを $10\,\mathrm{m}$ SmMリン酸で $10\,\mathrm{m}$ Au $10\,\mathrm{m}$ Smm Number $10\,\mathrm{m}$ Number $10\,\mathrm{m}$ Smm Number $10\,\mathrm{m}$ Smm Number $10\,\mathrm{m}$ Smm Number $10\,\mathrm{m}$ Smm Number $10\,\mathrm{m}$ Number $10\,\mathrm{m}$ Smm Number $10\,\mathrm{m}$ Smm Number $10\,\mathrm{m}$ Smm Number $10\,\mathrm{m}$ Number 10

【0059】 【表4】

Table 4

Compound No.	IC_{50}
A0262	8.2nM
A0263	12nM
A0264	8.6nM
A0264(HCl)	7.9nM
A0267	2.6 nM
A0268	1.1 nM
A0269	1.7nM
A0274	8.1nM
A0289	$0.0018 \mu\mathrm{M}$
A0290	$6.7 \mathrm{nM}$
A0291	3.5nM
A0294	20nM
A0304	7.4 nM
A0331	10 nM
A0337	7.4 nM
A0340	1.2 nM
A0361	$0.82 \mathrm{nM}$
A0362	1.5nM
A0366	$0.00072 \mu\mathrm{M}$
A0367	44nM
A0368	-14111AT
A0367	0.25nM
A0368	
A0370	1.4nM
A0378	1.0 nM
A0399	0.71 nM
A0408	0.77nM
A0409	1.8 nM
A0414	1.7nM
A0423	15 nM
A0425	2.4 nM
A0434	3.4nM
A0442	2.5nM
A0517	1.5 nM

A0864	216 nM
A1074	1503 nM
A1339	26nM
A1340	074-34
A1341	374nM
A1340	24-11/
A1341	34nM
B013	0.015 μ M
B014	0.0296 μ M
B048	$0.00063\mu\mathrm{M}$
B049	0.0040 μ M
B050	0.00066 μ M
B051	0.0046 μ M
B130	0.036 μ Μ
B157	0.014 μ M
B162	$0.0058\mu\mathrm{M}$
B193	0.14 μ M

[0060]

製剤例

(1) 錠剤

下記の成分を常法に従って混合し、慣用の装置により打錠した。

実施例1の化合物

30 mg

結晶セルロース

60 mg

コーンスターチ

100mg

乳 糖

200mg

ステアリン酸マグネシウム

4 m g

[0061]

(2) 軟カプセル剤

下記の成分を常法に従って混合し、軟カプセルに充填した。

実施例1の化合物

30mg

オリーブ油

300mg

レシチン

2 0 m g

[0062]

【発明の効果】

ページ: 132/E

本発明の化合物はTPK1阻害活性を有しており、神経変性疾患(例えばアルツハイマー病)や上記他の疾患等のTPK1の異常昂進に起因する疾患の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】 タウプロテインキナーゼ1の阻害活性を有する、下記式(I)で表されるピリミドン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物。

【化1】

$$(X)_{m} \xrightarrow{N}_{R} O$$

$$(Y)_{n} \xrightarrow{N}_{R} O$$

(式中、Rは、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{12}$ のアルキル基を示し; 【化2】

はピペラジン環またはピペリジン環を示し;Xはそれぞれ独立して、 $C_1 \sim C_8$ のアルキル基、一部が水素化されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール環、インダン環などを示し;mは1ないし3のいずれかの整数を示し;Yはそれぞれ独立して、N口ゲン原子、水酸基、シアノ基などを示し;XとY、Yは二つのY基が同じ炭素に結合している場合には、それらはそれぞれ結合して $C_2 \sim C_6$ のアルキレン基を形成してもよい。)

特願2003-126022

出願人履歴情報

識別番号

[000006725]

1. 変更年月日

2001年10月 1日

[変更理由]

住所変更

住 所 名

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

三菱ウェルファーマ株式会社

特願2003-126022

出願人履歴情報

識別番号

[399050909]

1. 変更年月日

1999年 8月19日

[変更理由]

新規登録

住 所

フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ・フランス 174

番

氏 名

サノフィーサンテラボ